

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

"MESSUNGEN DER HÄMOLYTISCHEN VOLKKOMPLEMENTAKTIVITÄT (C'H50 E/ml)
IM SERUM BEI AKUTEN UND CHRONISCHEN LEBERENTZÜNDUNGEN"

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Klaus, Jochen Voigt

aus

Hattenbach/Bad Hersfeld

Mainz

1976



Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

"MESSUNGEN DER HÄMOLYTISCHEN VOLLKOMPLEMENTAKTIVITÄT (C'H50 E/ml)
IM SERUM BEI AKUTEN UND CHRONISCHEN LEBERENTZÜNDUNGEN"

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Klaus, Jochen Voigt

aus

Hattenbach/Bad Hersfeld

Mainz

1976



Fachbereichsdekan: Professor Dr. E. Straub

1. Gutachter: Professor Dr.Dr. Meyer zum Büschenfelde

2. Gutachter: Professor Dr. Schölmerich

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

A. Einleitung	
I. Komplementsystem	1
1. Eigenschaften und Leistungen beim Menschen	1
1.1. Definition	1
1.2. Biologische Funktionen beim Menschen	1
1.3. Aktivierungsmechanismen	4
1.4. Nachweismethoden	5
1.5. Syntheseorte	6
2. Komplement und Klinik	7
2.1. Beteiligung an verschiedenen Krankheiten	7
2.2. Komplement und Lebererkrankungen	10
II. Fragestellung und Ziel der Arbeit	16
III. Ansatz	17
B. Material und Methoden	19
1. Material	19
1.1. Geräte	19
1.2. Reagentien	19
2. Methodik	21
2.1. Bestimmung der hämolytischen Komplementaktivität	21
2.2. Versuchsdurchführung	23
2.3. Bemerkungen zur Methode	24
2.4. Statistische Methoden	27
C. Untersuchungskollektiv	28
D. Ergebnisse	30
1. Referenzkollektiv	32
2. Patienten	33
E. Diskussion	49
F. Zusammenfassung	59
G. Literaturverzeichnis	62



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556033_0002

A. EINLEITUNG

Die zunehmende Kenntnis über das Komplementsystem führt in immer größerem Umfang zur Untersuchung seiner u.U. pathogenetisch wichtigen Bedeutung für bestimmte Krankheitsbilder sowie seines Verhaltens im Verlauf verschiedener Erkrankungen.

I. Komplementsystem

1. Eigenschaften und Leistungen beim Menschen

1.1. Definition: Soweit bisher bekannt, besteht das Komplement (C') aus 9 (C1 - C9) proteinhaltigen Komponenten. Seine Wirkung entfaltet es durch Aktivierung eines Teiles oder aller Komponenten. Eine Reihe von Inaktivatoren sorgt für den kontrollierten Ablauf dieser Reaktionen. Im klassischen Versuch der Ak-bedingten Lyse von sensibilisierten Hammelerythrozyten (EA) erfolgt eine kaskadenförmige Reaktion und Interaktion aller Komponenten in der Sequenz C1_{qrs} C4 C2 C3 C5 C6 C7 C8 C9. An Hand dieses Modells erfolgte im wesentlichen die Charakterisierung der einzelnen Komponenten. Es sind jedoch auch andere, nicht Ak-bedingte Aktivierungsmechanismen von Komplementkomponenten bekannt, wie etwa der "alternate pathway" (s. bei BITTER-SUERMAN, 1971). Insgesamt ist das C'-System in der Lage, im Rahmen der Immunabwehr und in Verbindung mit anderen Plasmaproteinsystemen (Blutgerinnungs-, fibrinolytisches, Kininsystem) eine Vielfalt von Funktionen zu entfalten (s.Abb. 1 u. 2).

1.2. Biologische Funktionen beim Menschen

Im Rahmen der Immunabwehr kommen dem Komplementsystem folgende Funktionen zu (s.Abb.1).

- a) Immunadhärenz
- b) Opsonisierung
- c) Virusneutralisation, Virolyse
- d) Zytolyse
- e) Entzündungsvermittlung:
 - Vasopermeabilitätsfaktoren
 - Anaphylatoxin
 - Chemotaxis, Leukozytenmobilisierung
- f) Beeinflussung der Ak-Produktion

Zu

- a) Unter Immunadhärenz versteht man die Anlagerung von Zellen bzw. Immunkomplexen nach Komplementaktivierung über komplementbindende Membranrezeptoren (C3b, C4b) an unbehandelte Erythrozyten und Granulozyten.
- b) Bei der Opsonisierung werden Immunkomplexe durch Komplement markiert.

Beide Vorgänge dienen der besseren Phagozytose im Rahmen der Immunabwehr.

- c) Virusneutralisation: Bei Mangel an neutralisierenden AK wird C142 als Hilfsfaktor aktiv und verhindert, gleichfalls durch Maskierung entsprechender Oberflächenstrukturen des Virus, eine Virusanlagerung an Zellmembranen und damit die Inkorporation als Voraussetzung für eine Virusvermehrung.
- d) Zytolyse: Dazu ist eine Aktivierung der terminalen C'-Komponenten C8, C9 notwendig. Dabei tritt eine Membranschädigung in Form von "Holes" auf (HESKETH 1971), welche durch Angriff eines Dekamolekül-Komplexes aus C56789 bewirkt werden (KOLB et al. 1972). Diese sog. "klassische Form" der Zytolyse ist Ak-vermittelt und durch Aktivierung von C1-9 bedingt. Daneben sind noch zwei weitere Formen der Zytolyse bekannt:
Bei der "reaktive lyse" lagert sich C567-Komplex an unsensibilisierte Zellen an, welche nach Einwirkung von C8 und C9 lysieren. Auch Monozyten und Lymphozyten sollen in der Lage sein Zellen, welche mit C1-8 reagiert haben, zu lysieren.
- e) Entzündungsmediatoren: Eine Reihe von Spaltprodukten, welche bei der Aktivierung von Komplementkomponenten entstehen, haben entzündungsvermittelnde Wirkung. Es handelt sich dabei hauptsächlich um C2b, C3a u. C5a, durch welche anaphylatoxin-, vasopermeabilitätssteigernde sowie chemotaktische und mobilisierende Wirkung auf Granulozyten und Monozyten ausgeübt wird.

f) Antikörpersynthese: C3 scheint durch Beeinflussung der Lymphfollikel sowie der B-Lymphozyten (möglicherweise auch T-Lymphozyten) und Makrophagen, welche komplement-bindende Membranrezeptoren besitzen, auf die Ak-Produktion eine fördernde Wirkung auszuüben (HADDING 1975, OPFERKUCH 1976).

Virusneutralisation, Immunadhärenz und Opsonisierung scheinen bei der Erregerabwehr ein größeres Gewicht zu haben als die Zytolyse. Es wird jedoch darauf hingewiesen, daß alle oben angeführten Einzelleistungen des Komplementsystems bezüglich ihrer Wirkung im Zusammenhang zu betrachten sind (HADDING 1975)

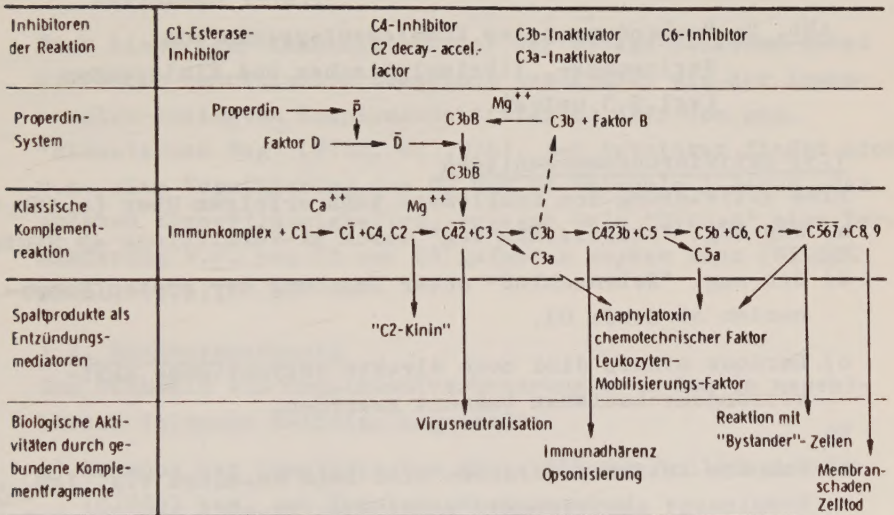


Abb. 1: Reaktionen im Rahmen des Komplementsystems *)

*) aus "Komplementsystem" von OPFERKUCH et al. in
"Praxis der Immunologie" G.Thieme-Verlag, Stuttgart 1976

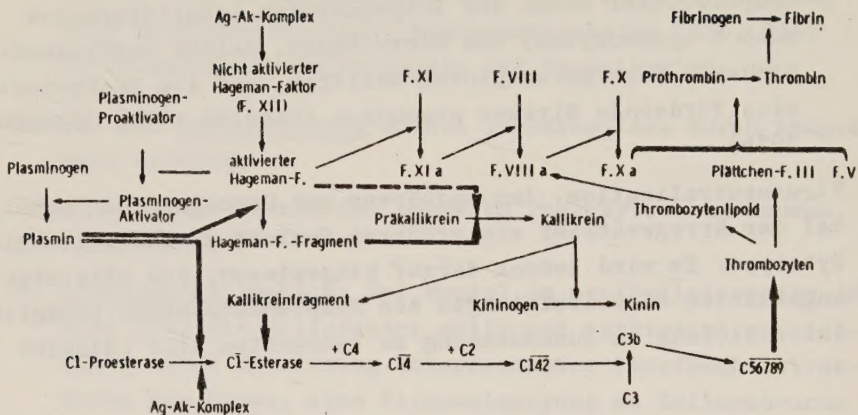


Abb. 2: Verbindungen des Komplementsystems zum Gerinnungs-, fibrinolytischen und Kininsystem (vgl.S.3 unten)

1.3. Aktivierungsmechanismen

Eine Aktivierung von Komplement kann erfolgen über (s.Abb.1)

- den sog. "klassischen Weg" durch Ak-Vermittlung ab Stufe C1,
- den sog. "Nebenschluß" unter Umgehung der ersten Komponenten ab Stufe C3.
- Darüber hinaus sind noch direkte enzymatische Aktivierungsmechanismen bekannt geworden.

Zu

- Von den Antikörperklassen sind beim Menschen v.a. IgG₁₋₃ Komplement aktivierend, wobei eine Zündung der Komplementsequenz ab Stufe C1 bis C9 erfolgt. Dabei sind 2 Mol IgG, welche dicht nebeneinander liegen müssen, erforderlich. Die Reaktion wird durch Ag-Ak-Komplexe ausgelöst. Die Fähigkeit zur C-Aktivierung ist an das Fc-Fragment des Antikörpers gebunden.
- Die als "alternate pathway" oder auch "Bypass" bezeichnete direkte Aktivierung von C3 erfolgt durch das Properdinsystem. Eine Aktivierung des Properdinsystems kann dabei

durch eine Vielzahl von Stoffen erfolgen wie Kobratoxin, Zymosan, Polysaccharide wie Dextran, Sephadex, Inulin, Agar, Proteasen aus Leukozyten und Bakterien; auch Gamma-globulin soll dabei eine Rolle spielen (BITTER-SUERMANN 1971, HADDING 1975).

- c) Verschiedene Enzyme sind in der Lage, direkt mit Komplementfaktoren zu reagieren. So ist z.B. Plasmin (wie auch Trypsin und Kallikrein) zur Aktivierung von C1 und damit u.U. zum Auslösen der Reaktionssequenz C1-9 (woraus sich noch andere Verknüpfungen zum Gerinnungs- bzw. fibrinolytischen System ergeben können, s. Abb. 2) in der Lage. Daneben wird auch eine direkte Wirkung dieser und anderer Enzyme (Thrombin, traumatisch freigesetzte Gewebsproteasen, Bakterienenzyme) auf C 3 beschrieben (HADDING 1975, OPFERKUCH 1976).

Nach bisheriger Kenntnis scheint der "Bypass"-Reaktion nicht die selbe quantitative Bedeutung zuzukommen wie der Immunkomplex-bedingten Komplementaktivierung über den sog. "klassischen Weg" (TILZ, G. 1976). Bei letzterer findet sich v.a. eine Verminderung des C2 und C4 Spiegels i. Serum oder anderen Körperflüssigkeiten, wogegen beim "Bypass" eine Verminderung v.a. von C3 und C5 gefunden werden kann (WELLEK et al. 1973).

1.4. Nachweismethoden

Zum Nachweis von Komplementveränderungen werden im wesentlichen folgende Methoden angewandt:

- a) Messung der hämolytischen Aktivität von Vollkomplement (C'H50) bzw. von Komplementkomponenten
- b) Molekultitration oder Titer-Bestimmungen von Komplement-Komponenten
- c) Immunchemische Bestimmungsmethoden (z.B. Mancini-, Laurell-Technik, Immunelektrophorese)
- d) Immunofluoreszenz-Technik zum Nachweis von im Gewebe gebundenem Komplement
- e) Untersuchungen zum Metabolismus mit radioaktiv markierten Komplementkomponenten.

1.5. Die Synthesorte der einzelnen Komponenten und Inhibitoren sind nicht restlos identifiziert, doch scheinen diesbezüglich von Bedeutung zu sein:

- die Leber für C2 (COLTEN 1972), C3 (ALPER et al. 1969, LITTLETON et al. 1970, PETZ 1971), C4 (COLTEN 1972, ADENOLFI et al. 1968), C5 (TORISU 1972), C6 und C9 (OPFERKUCH 1976) und C1-Inaktivator (JOHNSON et al. 1971, COLTEN 1972),
- Zellen des RES, v.a. Makrophagen für C2 und C4 (LITTLETON 1970, COLTEN 1972) und
- Colon und Ileum für C1 (COLTEN 1968).

Am besten gesichert ist die Herkunft von C3, welches zum größten Teil oder sogar ausschließlich in der Leber gebildet zu werden scheint. Dies wurde aus Messungen der Syntheserate (PETZ 1971) sowie aus Beobachtungen bei Lebertransplantationen geschlossen (TORISU et al. 1972). Es scheint trotzdem zweifelhaft, ob es ausschließliche Synthesorte für einzelne Komponenten gibt (HADDING 1975). Makrophagen, welche ja ubiquitär sind, kommt möglicherweise besondere Bedeutung zu (UNANUE E.R. 1976).

Eine zusammenfassende Darstellung der Eigenschaften humaner Komplementkomponenten gibt Tab. 1.

	C1q	C1r	C1s	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9
KONZ. i. SERUM µgr./ml	190	?	22	20-40	1200	430	75	70	11-60	10	10
SEDIMENTAT. KONSTANTE	11S	7S	4S	5,5S	9,5S	10S	0,7S	5,7S	5,3S	8S	4,5S
MOL.GEWICHT	400.000	160.000		115.000	185.000	230.000	185.000	95.000	140.000	150.000	79.000
ELEKTROPH. WANDERUNGS- GESCHW.	δ_2	β	α_2	β_2	β_1	β_1	β_1	β_2	β_2	γ_1	α_2
MÖGLICHER BILDUNGSORT	COLON	ILEUM		MILZ LUNGE LK, KM MAKROPH. PERITON	LK, KM LEBER MAKROPH. MAKROPH.	LEBER (PERITON) MAKROPH.	LEBER	LEBER?	?	?	?

Tab. 1: Eigenschaften humaner Komplementkomponenten
(Modifiziert nach MÜLLER-EBERHARD 1969,
WELLENSIEK 1970, HADDING 1975)

2. Komplement und Klinik

2.1. Gesicherte Beteiligung an verschiedenen Krankheitsbildern

Das Komplementsystem zeigt jedoch nicht nur schützende Funktion im Rahmen der Immunabwehr. Es ist eine pathogenetisch mehr oder weniger wesentliche Beteiligung an einer ganzen Reihe von Krankheitsbildern bekannt geworden. Als Ursache ist am ehesten eine gesteigerte Aktivierbarkeit - bei möglichem Versagen der Regulationsmechanismen - anzunehmen, für welche meistens Immunkomplexe verantwortlich sind (HADDING 1975). Dementsprechend kommt es nach bisheriger Kenntnis der Dinge meist auch zu einer Aktivierung über den sog. "klassischen Weg", obwohl auch Krankheitsbilder mit "Bypass"-bedingter Beteiligung in zunehmendem Maße bekannt werden. Es handelt sich bei den ablaufenden Vorgängen vornehmlich um Immunreaktionen vom Typ II (zytotoxische Reaktion, Beispiel: experimentelle Masugi-Nephritis) und Typ III (Arthus- bzw. Serumkrankheits-Reaktion, Beispiel: sog. Immunkomplex-Glomerulonephritis).

Im Folgenden sind einige wesentliche Krankheitsbilder aufgezählt, bei denen eine Komplementbeteiligung nachgewiesen wurde. (Aufgestellt nach SCHUR et al. 1968, WELLEK et al. 1973, OPFERKUCH in "Praxis der Immunologie" 1976, weiterführende Literatur s. dort.)

Eine Komplementaktivierung über den sog. "klassischen Weg" wurde gefunden u.a. bei:

- Autoimmune GN (Antibasalmembran-Typ), bei welcher zirkulierende Autoantikörper gegen glomeruläre Basalmembranen im Serum nachweisbar sind. Diese lagern sich unter Komplementaktivierung an der Basalmembran an, wobei eine entzündungsvermittelnde Wirkung von Komplement eintritt. (Erniedrigter CH50-Wert und Serumspiegel von Komplementfaktoren C1, C3 sowie C5-C9) (ROTHER in "Praxis der Immunologie" 1976.)

- Immunkomplex GN, bei welchen sich zirkulierende Immunkomplexe (primär nicht gegen Nierenstrukturen gerichtete Antikörper) an glomerulären Basalmembranen (granulär) bzw. im Mesangium unter Bindung von Komplement ablagern, wobei wiederum die entzündungsvermittelnde Wirkung von Komplement zum Tragen kommt, was sich durch Abfall des C'H50-Wertes und der Serumspiegel von Komplementkomponenten zeigt. (ROTHER in "Praxis der Immunologie" 1976)
- Rheumatoide Arthritis, bei welcher sich Immunkomplexe aus Immunglobulinen und C3 sowie C4 an der Synovia (Entzündungsvermittlung) und Einschlüsse von C1, C4, C3 in intraartikulären Granulozyten finden lassen, ein Befund, welcher bei Gelenkerkrankungen anderer Genese nicht zu erheben ist (Folge: u.U. erhöhter C'H50-Wert im Serum, erniedrigte Spiegel der ersten vier C-Faktoren in der Gelenksflüssigkeit).
- Immunhämolytische Anämien, bei welchen Komplementkomponenten durch Kälte- bzw. Wärme-Antikörper aktiviert, die Zytolyse bewirken, was sich an einem u.U. erniedrigten Serumspiegel von C'H50 und v.a. C3 ablesen läßt.
- Thrombozytopenien, bei welchen Medikamenten-induzierte (z.B. Sedormid) Antikörper unter Bindung von Komplementmaterial zur Thrombozytolyse führen.
- Lupus erythematodes, bei welchem zirkulierende Immunkomplexe (welche Auto-Antikörper enthalten) durch Komplementaktivierung multilokulär pathogen wirken. Es finden sich u.U. eine Erniedrigung der Serumspiegel der ersten vier, besonders der dritten und vierten C-Komponente im Serum. Berichte, wonach Erniedrigungen von C3-Proaktivator (PERRIN et al. 1972) im Serum gefunden wurden, lassen eine Aktivierung auch über den "Bypass" vermuten.
- Immunvaskulitiden, bei welchen z.B. im Rahmen eines LED Komplement-fixierende Immunkomplexe Läsionen in kleinen Arterien und Arteriolen setzen.

- Transplantatabstoßung, wobei eine Komplementbeteiligung v.a. in der Frühphase, möglicherweise auch über den "Bypass", diskutiert wird.
- Kryoglobulinämien, bei welchen z.B. im Rahmen einer GN eine Komplementfixation stattfindet.
- Komplementmaterial wurde auch in Amlyoid nachgewiesen. (MÜLLER-EBERHARD 1969)

Eine Komplementaktivierung über den "alternate pathway" scheint vorzuliegen bei:

- Hypokomplementämischer, membranoproliferativer GN, bei welcher eine Aktivierung von Properdin durch einen sog. "nephritischen Faktor" postuliert wird, wodurch wahrscheinlich, ohne primäre Immunkomplexbeteiligung, in den Glomerulumschlingen eine Entzündungsreaktion ausgelöst wird (u.U. erniedrigte Serumspiegel von C3, C5 u. C3-Pro-aktivator).
- Taubenzüchterkrankheit, bei welcher im Rahmen einer Alveolitis ein Komplementverbrauch stattfinden soll.
- SCHWARTZMANN-SANARELLI-Syndrom, bei welchem Komplementfaktoren am Zustandekommen der Gerinnungsstörungen und damit der lokalen oder generalisierten (Endotoxinschock) Folgen beteiligt sein sollen.

Über einen, bzgl. der Ursachen noch nicht einzuordnenden Abfall des C'H50-Wertes und Komplementfaktoren im Serum bei Bronchialasthma, Lungentuberkulose (KAWAMURA et al. 1971), bakterieller Endocarditis und Myasthenia gravis (SCHUR et al. 1968) wird berichtet. Erhöhte Serumwerte von C'H50 und Komplementfaktoren werden u.U. bei akut-entzündlichen Zuständen, v.a. Infektionskrankheiten beschrieben (TOWNES 1967).

Wie oben ausgeführt, ist also für eine Reihe von Erkrankungen eine aktive, pathogenetisch wichtige Beteiligung von Komplement nachgewiesen, wobei seine Wirkung, soweit bekannt, zum einen in der entzündungsvermittelnden Aktivität, zum anderen in membrangebundenen Phänomenen, wie z.B. der Zytolyse, zu liegen scheint.

2.2. Komplement und Lebererkrankungen

Noch weniger geklärt ist das Verhalten von Komplement bei Lebererkrankungen und hier besonders bei solchen akut und chronisch entzündlicher Natur.

Es stellt sich zunächst die Frage,

- welche Art von Veränderungen der Vollkomplementaktivität bzw. von C'-Faktoren beobachtet werden können.

Weiter:

- sind diese Ausdruck einer aktiven C'-Beteiligung (möglicherweise von pathogenetisch wichtiger Bedeutung, wie bei einigen oben angeführten Krankheitsbildern), oder nur als Folgeerscheinungen anderer Vorgänge aufzufassen, wie sie bei entzündlichen Lebererkrankungen auftreten können?

Grundsätzlich ist eine Reihe von Einflüssen denkbar, welche zu einer Erniedrigung oder Erhöhung des C'H50-Wertes und/oder C'-Faktorenspiegel im Serum von Leberkranken führen können (modifiziert nach NILIUS et al. 1972, POTTER et al. 1973):

Erhöhung: -Überschießende Nachproduktion an C'-Faktoren
 -Verminderte Inhibitor-Wirkung
 a. Produktionsmangel
 b. verminderte Wirksamkeit durch
 Änderung des Milieus

Erniedrigung: -Verminderte C'-Faktorensynthese (hepatisch, extrahepatisch)
 -Allgemeiner Eiweißverlust (z.B. im Rahmen eines nephrotischen Syndroms)
 -Vermehrte Inhibitor-Wirkung
 a. vermehrte Produktion
 b. vermehrte Wirksamkeit durch
 Änderung des Milieus
 -Erhöhter Verbrauch, z.B. durch Fixation an zirkulierende Immunkomplexe oder "Bypass"-auslösende Mechanismen
 -Interaktionen mit anderen Plasmaproteinsystemen
 -Eventuelle Auswirkungen immunsuppressiver Therapie (WARD 1972)

Ergebnisse aus der Literatur

Bei den bisherigen Untersuchungen zum Komplementverhalten, vornehmlich bei akut und chronisch entzündlichen Lebererkrankungen, handelt es sich, neben Messungen anderer Einzel-faktoren und der Vollkomplement-Aktivität i.Serum, überwiegend um immunochemische Bestimmungen von C3(β 1c/1a-Globulin), welches gute Korrelation zur Vollkomplement-Aktivität zeigen soll (GROB, JEMELKA et al. 1969, NILIUS et al. 1972), aber gegenüber Vollkomplement-Bestimmungen weniger aufwendig ist und deshalb für den Routine-Betrieb geeigneter schien. Vereinzelt wurden auch mögliche Beziehungen zu Serum-Albumin, Gerinnungsfaktoren, Gamma-Globulin und Transaminasen sowie HBS-Ag-Nachweis und Vorkommen von Auto-Antikörpern untersucht. An interessanten Untersuchungen liegen u.a. vor:

Zur akuten Virushepatitis(AVH):

KAMEYAMA et al. 1959 berichten über erhöhten Vollkomplement-Spiegel i.S. Über gehäuft erniedrigte oder/und erhöhte Werte von C3 (β 1C- β 1A) berichten KABOTH et al. 1969, GROB, JEMELKA et al. 1971 (gehäuftes Auftreten von niedrigen C3-Werten bei HBS-Ag-pos. Patienten), GRIECO und CAPRA 1971, MELENDEZ et al. 1971 sowie AIGNER et al. 1971 (ohne Korrelation zu Albumin und Transaminasen i.S.).

FOX et al. 1971 berichten über normale und erhöhte C3-Werte bei Patienten mit akutem Verlauf einer AVH und über ständig stark erniedrigte Komplementwerte bei 18 Patienten mit nekrotisierender Verlaufsform einer AVH, was auch von anderen Untersuchern bestätigt wird.

ALPERT et al. 1971 berichteten über unterschiedliches Verhalten von Komplement bei Patienten mit AVH und serumkrankheitsähnlichen Begleitsymptomen gegenüber solchen ohne diese Symptome. Er fand im Initialstadium, bei Einsetzen der Gelenkbeschwerden, niedrige C'H50-, C3- und besonders C4-Werte und wechselnd hohe, normale und niedrige Werte für C1q. Dieser Befund war bei einer 2. Gruppe von Patienten, welche keine serumkrankheitsähnlichen Symptome mehr aufwiesen,

nicht mehr zu erheben, sondern es fanden sich im wesentlichen normale bis leicht erhöhte Werte für C'H50, C1q und C3 bei normalem C4. Dagegen zeigten 13 Patienten mit AVH, welche initial keinerlei Begleitsymptomatik geboten hatten, von Anfang an normale oder erhöhte Werte für C'H50, C1q und C3, bei gelegentlich leicht verminderten Werten für C4. Diese Befunde und die von ihm des weiteren gefundene Korrelation zwischen niedrigen Komplementwerten und stark positivem HBS-Ag-Befund interpretierte er als Hinweis auf eine pathogenetisch entscheidende Rolle von Immunkomplexen aus HBS-Ag, spezifischen Antikörpern und Komplementfaktoren für das Auftreten dieser serumkrankheitsähnlichen Symptome.

KOSMIDIS et al. 1973 fanden bei Verlaufsuntersuchungen im Initialstadium der Erkrankung ebenfalls einen starken C3-Abfall mit Normalisierung gegen Ende der Erkrankung. Dieser Befund war unabhängig vom Nachweis von HBS-Ag und wurde als Hinweis auf das Vorliegen von Immunkomplexen und dadurch bedingten Komplementverbrauch bei beiden Formen der AVH aufgefaßt.

Ähnliche Ergebnisse fanden THOMPSON et al. 1973.

Zu chronisch entzündlichen Lebererkrankungen (CPH, CAH u. Zirrhosen verschiedener Genese) berichteten:

KAMEYAMA, 1959, von vermindertem Vollkomplement i.S.,
KABOTH, 1969: erniedrigtes C3 (positive bzw. negative Korrelation zu erhöhten IgG bzw. Aktivitätsstadium der Erkrankung),

GROB, JEMELKA, 1971: erniedrigtes C3,

FOX et al., 1971: erniedrigtes C3,

NILIUS et al., 1972: erniedrigtes C3, vereinzelt erhöht,

DISTASIO et al., 1968: niedrige C'H50-Werte (Korrelation zu erhöhtem IgM),

FARINI et al., 1970: erniedrigte C'H50-Werte,

FINLAYSON et al., 1972: C'H50-Wert, C3 und C4 erniedrigt, vereinzelt auch erhöht bei normalem C1q,
THOMPSON et al., 1973: C'H50-Wert, C4, C5 und C6 erniedrigt bei erhöhtem C7,
POTTER et al., 1973: C'H50-Wert, C3 und C4 erniedrigt,
KOURILSKY et al., 1973: C'H50, C3, u.C2 erhöht u. erniedrigt.

Beziehung zum HBS-Ag-Nachweis:

GROB, JEMELKA et al., 1971 sowie NILIUS et al., 1972 fanden bei HBS-Ag-pos. Fällen häufiger niedrige C3-Werte als bei HBS-Ag-neg. Fällen.

FINLAYSON et al. 1972, KOURILSKY et al. 1973 sowie POTTER et al. 1973, welche darüber hinaus C'H50-Wert und C4 untersuchten, konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede für HBS-Ag positive und negative Fälle von CAH und posthepatitischer Zirrhose feststellen.

Korrelationsuntersuchungen zu biochemischen Parametern: Über eine statistisch signifikante Korrelation zwischen erniedrigtem C'H50-Wert, C3 und C4 einerseits sowie erniedrigtem Serumalbumin und Gerinnungsfaktoren (als Ausdruck der eingeschränkten Syntheseleistung der Leber) andererseits, wurde berichtet (NILIUS et al. 1972, FINLAYSON et al. 1972 und andere).

Eine Korrelation zu Gammaglobulin wurde, von wenigen Ausnahmen abgesehen (DISTASIO et al. 1968, MELENDEZ et al. 1969), nicht gefunden.

Eine Korrelation zu Transaminasen wurde weder von FINLAYSON et al. 1971 noch AIGNER et al. 1971 noch NILIUS et al. 1972 gefunden.

Auch zwischen dem Auftreten von Auto-Ak und Komplementfaktoren konnten keine statistisch signifikanten Korrelationen hergestellt werden (MÜLLER-ECKARDT et al. 1970 und andere).

Zu primärer biliärer Zirrhose, bei welcher ein Autoimmun-
geschehen diskutiert wird (Literatur bei MEYER ZUM BÜSCHEN-
FELDE 1972), berichten

FINLAYSON et al. 1972 über erhöhte C'H50- und C3-Werte,
THOMPSON et al. 1973 " " C'H50-, C5- und C7-Werte,
POTTER et al. 1973 " " C'H50- und C3-Werte,
BRUNNER et al. 1972 " " C3-Werte.

Dagegen fanden MAC SWEEN et al. 1972 normale C3-Werte.
PAGALTSOS et al. 1971 und 1972 berichten über niedrige
C'H50-Werte.

Darüber hinaus wird noch vereinzelt über Erhöhungen von
C'H50-Wert und Serum-Spiegel von Komplementkomponenten bei
primären und sekundären Lebertumoren, Gallensteinleiden mit
und ohne Cholestase und Cholangitis bzw. sekundäre biliäre
Zirrhose berichtet (u.a. PAGALTSOS et al. 1971 und
FINLAYSON et al. 1972).

Es sind also folgende Tendenzen aus der vorliegenden
Literatur herauszulesen:

Zur AVH:

- schwere, nekrotisierende u.U. letale Verläufe zeigen
ausgeprägtere Verminderungen v.a. von C3, C4 und C'H50-Wert,
- unkompliziertere Verläufe zeigen gehäuft initial vermin-
derten C3, C4 und C'H50-Wert mit nachfolgender Normali-
sierung in der Rekonvaleszenzphase,
- als Ursachen werden ein Zusammenbruch der Synthese von
hepatisch gebildeten Komponenten (nekrotisierende Ver-
läufe), bzw. bei unkomplizierteren Verläufen eine Kompl-
ementaktivierung durch Immunkomplexe -unter möglicher Be-
teiligung von Virusmaterial- und dadurch resultierender
Verbrauch diskutiert.

Zu CAH, CPH und Leberzirrhosen verschiedenster Genese:

- eine Erniedrigung von C'H50-Wert sowie der Komplement-
faktoren C2, C3, C4 u.U. auch C6 (sowie gelegentliche
Erhöhung der Faktoren C3 und C7) wird von den meisten

Autoren, besonders bei Leberzirrhosen jeglicher Genese mit Zeichen der Dekompensation (u.a. Verminderung der Proteinsyntheseleistung), angegeben und deshalb im wesentlichen als Folge einer im Rahmen der verminderten Proteinsynthese gleichfalls eingeschränkten Produktion hepatisch gebildeter C'-Faktoren, v.a. von C3, interpretiert.

- bei CAH (vereinzelt auch bei CPH) wird in geringerem Ausmaß, teils über Verminderungen, teils über Erhöhungen von C'H50-Wert, C2, C3, C4 und C5 berichtet. Die Ursache wird von einigen Autoren ebenfalls in einer Syntheseeinschränkung von Komplementfaktoren vermutet (FINLAYSON, KOURILSKY). Andere ziehen aus der Verminderung der ersten Komplementfaktoren C1, C4, C2 den Schluß, daß verbrauchende Vorgänge, wie Immunkomplexe, eine Rolle spielen könnten (THOMPSON et al. 1973).

Ob diese Tendenzen gehäuft bei Krankheitsbildern mit oder solchen ohne HBS-Ag-Nachweis i. Serum auftreten, konnte offenbar nicht geklärt werden.

Die Befunde bei primärer biliärer Zirrhose sind nicht einheitlich.

II. Fragestellung, Ziel der Arbeit

Wie man also sieht, wird über Komplementveränderungen bei einer breiten Skala von Lebererkrankungen berichtet, unabhängig davon, ob eine Virus-, autoimmune, metabolische oder kryptogene Genese anzunehmen ist. Vor dem Hintergrund der nicht ganz einheitlichen Berichte aus der Literatur soll in der vorliegenden Arbeit, als Basis für weiterführende Studien, eine orientierende Untersuchung der hämolytischen Vollkomplement-Aktivität i. Serum (C'H50) an einem Kollektiv von Patienten mit akut und chronisch entzündlichen Lebererkrankungen und gesunden Kontrollpersonen vorgenommen werden und versucht werden, zu folgenden Fragen Stellung zu nehmen:

1. welche Veränderungen des C'H50-Wertes finden sich bei akut und chronisch entzündlichen Lebererkrankungen; können Angaben aus der Literatur bestätigt werden?
2. bestehen Relationen zwischen C'H50-Wert und
-Proteinsynthese- und Sekretionsleistung der Leber
-Zellschädigungszeichen
-entzündliche Aktivität des RES (Immunglobuline)?
3. kann ein unterschiedliches Verhalten des C'H50-Wertes bei HBS-Ag-positiven und -negativen Fällen, v.a. der AVH, CAH und posthepatitischen Zirrhose festgestellt werden?
4. lassen die gefundenen Ergebnisse Schlüsse auf die Art der Komplement-Beteiligung zu?
5. lassen sich aus dem Verhalten der gesamthämolytischen Aktivität des Komplement i. Serum Hinweise auf Veränderungen im Krankheitsverlauf ablesen?

III. Ansatz

An einem Kollektiv von 114 Gesunden und 389 Patienten mit akut und chronisch entzündlichen Lebererkrankungen wurden folgende Untersuchungen vorgenommen:

1. Während eines Zeitraumes von 18 Monaten wurde bei jedem Individuum eine einmalige Bestimmung des C'H50-Wertes (im Doppelansatz) im Vergleich zu einem Standardserum durchgeführt.
2. Unterschiede in der Werteverteilung zwischen dem Kontrollkollektiv (=Referenzkollektiv) und den einzelnen Patientengruppen sollten dargestellt werden (mit Hilfe der Summenkurven der prozentualen Häufigkeiten = Summenprozentkurven).
3. Mögliche Beziehungen wurden untersucht (statistisch signifikante Korrelationen) zwischen hämolytischer C'-Aktivität i.Serum und
 - a) Parametern für -Lebersyntheseleistung (Albumin i.S.)
-Lebersekretionsleistung (Alkalische Phosphatase)
-Zellschädigung (SGOT, SGPT)
-RES-Aktivierung, Ak-Bildung (Gamma-Globulin)
 - b) HBS-Ag Nachweis i.S. als äthiologischem Unterscheidungsmerkmal.

4. Anhand von Verlaufsbeobachtungen über einen Zeitraum von maximal 4 Monaten an 41 Patienten mit verschiedenen Krankheitsstadien sollten mögliche Beziehungen der hämolytischen C'-Aktivität zu klinischen und biochemischen Parametern dargestellt werden.

B. MATERIAL UND METHODEN

1. Material

1.1. Geräte

Voll- und Stangenpipetten (0,1, 1, 2, 5, 10 ml)
Glas-Reaktionsgefäße;
Einweg-Kunststoffreaktionsgefäße 1,5 ml;
Wasserbad;
Kühlzentrifuge;
Feinwaage;
Spektralphotometer.

1.2. Reagentien

1.2.1. VBS = Veronalpuffer (nach KABAT-MAYER 1961)

- VBS-Konz. = Stammlösung

Lösung A:

NaCl	85 gr
(Fa. Merck Nr. 6404)	
Na - 5,5-Diäthylbarbiturat	3,75 gr
(Fa. Merck Nr. 500538)	
A. dem.	ad 1400 ml

Lösung B:

5,5-Diäthylbarbitursäure	5,75 gr
(Fa. Merck Nr. 276)	
in heißem A. dem. gelöst	500 ml

Lösung C:

2mMgCl ₂	50 ml
(MgCl ₂ · 6 H ₂ O, Fa. Merck Nr. 5833)	
1mCaCl ₂	30 ml
(CaCl ₂ , Fa. Merck Nr. 2072)	
A. dem.	ad 100 ml

Lösung A und Lösung B mischen, dazu
5 ml Lösung C mit A. dem. auffüllen

ad 2000 ml

pH 7,4

Ionenstärke 0,15

Konzentrationen:

Mg⁺⁺ 0,0005 m

Ca⁺⁺ 0,00015m

Na 0,065 m

- GVB = VBS-Gebrauchspuffer

Gelatine 1 gr

gelöst in erhitztem A. dem. 150 ml

VBS - Stammlösung 200 ml

A. dem. ad 1000 ml

1.2.2. Hämolytischer Antikörper (A): Ambozeptor, Konz.4000 E/ml
Fa. Behring (Charge RLB 24)

1.2.3. Hammelerythrozyten (E): "Hammelblut konserviert"
(Fa. Behring). Portion "Hammelblut konserviert" bei
1000 U/min. 10 min zentrifugieren. Überstand ab-
gießen. Dann 3 x 5 min bei 3000 U/min mit steriler
NaCl-Lösung (0,9 %) waschen und Überstand abpipettieren.
Ca. 3 ml gewaschene Ery-Suspension in 54 ml GVB auf-
fangen, so daß ca. 5%ige Ery-Suspension entsteht.
Im Photometer auf benötigte Konzentration einstellen
(1×10^9 Ery/ml): 0,7 Na-Carbonat (0,1%) mit 0,5 ml
Ery-GVB-Lösung (5 %) bei 541 m μ auf Extinktion 700
(ggf. mit GVB bzw. gewaschener Ery-Suspension aus-
gleichen) einstellen.

1.2.4. Herstellung von sensibilisierten Erythrozyten (EA):

Herstellung einer ca. 16 Ambozeptor-Einheiten/ml enthaltenden Lösung. Eintropfen von Ery-GVB (1×10^9 E/ml) in diese Ambozeptorlösung im Verhältnis 1:1 unter ständigem Rühren führt zur erforderlichen Endkonzentration von 5×10^8 EA/ml bei einer durchschnittlichen individuellen Ambozeptorbeladung von 8 Ambozeptor-Einheiten pro Erythrozyten. Inkubation 30 min in Wasserbad 37°C , anschließend auf Eis aufbewahren bis zur Verarbeitung.

1.2.5. Komplementhaltiges Serum: Durch Venenpunktion gewonnenes Humanblut wird für max. 2h bei Raumtemperatur bis zum Absetzen des Blutkuchens aufbewahrt. Das abpipettierte Serum wird zur Trennung von Restzellen zentrifugiert (10 min, 1000 U/min) und anschließend in Einweg-Kunststoffreaktionsgefäßen (1,5 ml) aufgefangen. Nicht sofort verarbeitetes Serum wird in der Kühltruhe bei -70°C aufbewahrt.

2. Methode

2.1. Bestimmung der hämolytischen Vollkomplementaktivität

i. Serum (n. KABAT u. MAYER, 1961)

Die hämolytische Aktivität des Vollkomplements wird in hämolytischen Einheiten ($\text{C}'\text{H50 E}$) pro ml Serum ausgedrückt. Die hämolytische Einheit des Komplements ($1 \text{ C}'\text{H50 E}$) ist definiert als die Komplementmenge in ml, welche $2,5 \times 10^8$ optimal mit hämolytischem Ak sensibilisierte Erythrozyten (= 50% aus einer Gesamtzahl von 5×10^8 EA), bei optimaler Ca^{++} und Mg^{++} -Konzentration und einer Ionenstärke von 0,147, einem $\text{pH} = 7,4$, einer Inkubationszeit von 1h bei 37°C Wasserbadtemperatur und einem GRV von 7,5 ml lysiert.

Dem sich in einer sigmoidalen Kurve ausdrückenden Hämolysevorgang liegt folgende 1916 von van KROGH angegebene (1) und 1964 von BRENNER u. ECKER korrigierte (2) Gleichung zugrunde:

$$x = k (y/1-y)^{\frac{1}{n}} \quad \text{Gleichung (1)}$$

$$x = k^{\frac{1}{n}} (y/1-y)^{\frac{1}{n}} \quad \text{Gleichung (2)}$$

(Für die hier angewandte rechnerische Ermittlung der C'H50-Einheiten ist diese Korrektur ohne Bedeutung.)

Berechnung des C'H50-Wertes (s.a. Gl.2):

1. Umrechnung der Extinktion einer Probe in Prozent Hämolyse (y):

$$\frac{OD_{\text{Probe}}}{OD_{100 \%}} \times 100 = y$$

2. In der oben angeführten Gleichung 2 entspricht x der C'-Menge, welche jeweils eine bestimmte Hämolyse y ergibt. Zur rechnerischen Ermittlung der dieser C'-Menge entsprechenden C'H50 E/ml wird ein Umrechnungsfaktor "conversion factor" eingeführt. Dieser bezieht die irgend ein y liefernde C'-Konzentration auf die 1 C'H50 E entsprechende C'-Konzentration.

Die Berechnung des "conversion factors" erfolgt wie folgt:

in Gl. 2 ist K als die C'-Konzentration definiert, welche für 50 % Hämolyse der in einem bestimmten Volumen (1 ml) eingesetzten Ery erforderlich ist. Setzt man

K = 1 so ergibt sich:

$$x = \left(\frac{y}{1-y} \right)^{0,2}$$

Einsetzen des jeweiligen y-Wertes ergibt den entsprechenden "conversion factor".

Durch Multiplikation dieses jeweiligen "conversion factors" mit dem Verdünnungsfaktor des Ausgangsserums ergibt sich die Zahl der C'H50 E/ml des untersuchten Serums. Die erforderlichen "conversion factors" wurden einer in KABAT and MAYER's "Experimental Immunochemistry" angeführten Tabelle entnommen.

2.2. Versuchsdurchführung

Nach Ansetzen der benötigten Reagentien wird von dem jeweils gewonnenen Serum eine Verdünnungsreihe Serum-GVB von 1:50, 1:40, 1:20 hergestellt, bei einem Volumen von 6,5 ml je Reagenzglas.

Zum Starten der Zytolyse-Reaktion wird unter Schütteln tropfenweise je Reagenzglas 1 ml EA-GVB (Konz. 5×10^8 Ery/ml) zugesetzt, wodurch ein GRV von 7,5 ml entsteht. Nach Inkubation (60 min) im Warmwasserschüttelbad (37°C) erfolgt Zentrifugieren in Kühlzentrifuge (bei $+4^\circ\text{C}$, 10 min, 2000 U/min, ungebremster Auslauf).

Aus dem Überstand erfolgt Bestimmung der Extinktion bei 541 m μ .

Zwei täglich mitlaufende Proben dienen zur Ermittlung

1. der 100 % Hämolyse = $^{OD} 100 \%$
(6,5 ml A. dem. + 1,0 ml EA-GVB)

2. des Leerwertes (L)
(6,5 ml GVB + 1,0 ml EA-GVB)

Methodische Kontrolle: Bestimmung der Arbeitspräzision
(Methodenfehler)

Von einem aus 4 Spendern (2 ♀, 2 ♂) gepoolten Humanserum (= "Standardserum") wurde an jedem Versuchstag eine Charge der Kühltruhe (-70°) entnommen und die C'H50-Bestimmung im Mehrfachansatz, parallel zu denen des Untersuchungskollektivs, durchgeführt. Daraus konnte die Arbeitspräzision ermittelt werden.

Der Mittelwert aller Poolserum-Bestimmungen betrug $\bar{x} = 34,6$ C'H50 E/ml, bei $s = \pm 1,22$. Die Fehlerbreite an den einzelnen Versuchstagen betrug bis 3,5 %.

Der absolute Methodenfehler für den gesamten Arbeitszeitraum von 18 Monaten betrug 6,78 % (= Variationskoeffizient) (vgl. Tab. 3).

Tab. 3

Arbeitspräzision berechnet aus Standardserum während des gesamten Versuchszeitraumes:

Mittelwert: $\bar{x} = 34,6$ C'H50 E/ml, $S = \pm 1,22$

	S	%
Zufallsfehler i. der Serie (je Versuchstag)	1,22	3,5
" " zwischen d. Serien (zwischen den Versuchstagen)	2,0	5,8
Methodenfehler absolut = Langzeitpräzision	2,35	6,78

2.3. Bemerkungen zur Methode

Die mangelhafte Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit von mit dieser Methode erzielten Ergebnissen wurde von BRENNER und ECKER und anderen Autoren untersucht. Es wird dabei auf einige wesentliche bekannte Variable als Fehlerquellen hingewiesen:

1. Unterschiedliche Ak-Bindungscharakteristik der Hammelerythrozyten in Abhängigkeit vom Spendertier (BRENNER, L.J. 1971) und Chargen-Alter (max. Lagerzeit bei 4°C 3 Wochen, FOGEL, B.J. et al. 1966), welche zu starken Schwankungen der errechneten C'H50 E/ml führen können.
2. Abfall des Serumkomplements in der Blutprobe durch zu langes Stehenlassen bei Zimmertemperatur oder nicht Einhalten der Lagertemperatur von -70°C (BRENNER, L.J. et al. 1965).

3. Der Einfluß von Inkubationszeit (60-90) und -Temperatur (37°C), unzureichender Ionenkonzentration (Ca^{++} , Mg^{++} , Na, pH) und Ambozeptorbeladung der Testzellen.
4. Bei einer wesentlich über 8h hinausgehenden Arbeitszeit ist mit einem zusätzlichen Methodenfehler von 4% zu rechnen, da Teile des Oxy-Hb in Met-Hb überführt werden und im Photometer bei der hier verwandten Wellenlänge von 541 m μ nicht erfaßt werden können (KABAT-MAYER's 1961).

Zu

1. Aus technischen Gründen war es hier nicht möglich, Hammelblut direkt vom Tier zu gewinnen. Es mußte, trotz Kenntnis der Problematik, auf käufliches "Hammelbut konserviert" der Firma Behringwerke zurückgegriffen werden. Die Ergebnisse zeigen, daß dieser Schritt bei einer Langzeitpräzision von 6,78 % gerechtfertigt war (vgl. Tab.3).
2. Serum wurde spätestens 4h nach Venenpunktion verarbeitet bzw. auf 70° eingefroren.
3. Es erfolgte an jedem Versuchstag frische Zubereitung der Reagentien und Testung von pH und Ionenstärke. Darüber hinaus wurde die optimale Ambozeptorbeladung für unsere Laborverhältnisse immer wieder überprüft. Wie aus Abb.3 hervorgeht, liegt die von uns verwandte Beladung von 8 Ambozeptor-Einheiten/Erythrozyt (entspr. einer Verdünnung von 1:500 des Behring-Ambozeptors) in der Mitte des horizontalen Bereichs der Hämolysekurve und entspricht damit den Angaben in der Literatur (KABAT-MAYER 1961).
4. Die Arbeitszeit wurde nach Möglichkeit auf 8h begrenzt. Alle Arbeiten erfolgten auf Trockeneis.

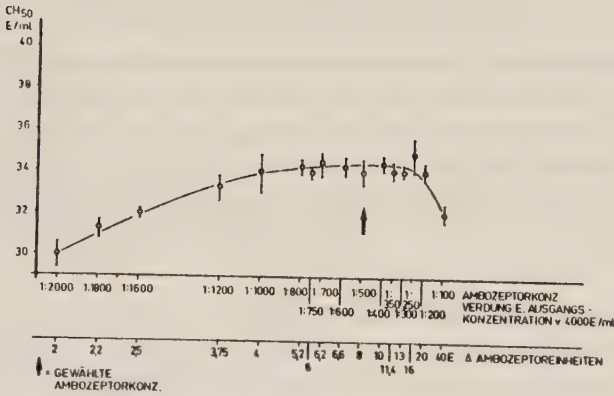


Abb. 3: Einfluß der Ambozeptorbeladung der Test-Erythrozyten auf die Hämolyse bei konst. Komplement-Konzentration. für diesen Versuchsansatz.

Die Vollkomplementtitration mit dem hier angewandten Makroansatz (GRV = 7,5 ml) bietet gegenüber dem Mikroliteransatz bei hinreichend sorgfältigem Arbeiten hinsichtlich der Genauigkeit keine Nachteile (s. RINGELMANN et al. 1969).

2.4. Statistische Methoden

2.4.1. Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s)

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i$$

$$s_x = \frac{(\sum x_i)^2}{n} - \frac{1}{n} (\sum x_i^2)$$

2.4.2. Korrelation und Regression

$$\text{Korrelationskoeffizient: } r = \frac{\sum x y - (\sum x) (\sum y) / n}{n \cdot s_x \cdot s_y}$$

$$2.4.3. \text{ Chi - Quadrat - Test: } \chi^2 = \sum_i \cdot \sum_j \cdot c_{ij}$$

$$2.4.4. \text{ F-Test: } F = \frac{s_1^2}{s_2^2}$$

$$2.4.5. \text{ T-Test: } T = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{(n_1-1)s_1^2 + (n_2-1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}}$$

C. UNTERSUCHUNGSKOLLEKTIV

Zur Untersuchung kamen innerhalb von 18 Monaten Seren von 114 Kontrollpersonen sowie von 389 Patienten aus der poliklinischen Lebersprechstunde und der hepatologischen Station, im Alter von 20 bis 60 Jahren.

Die Diagnosen wurden nach den üblichen klinischen, biochemischen und immunologischen Kriterien gestellt und bei nahezu allen Patienten mit chronisch entzündlichen Hepatopathien durch biopsische Untersuchungen gesichert.

Die Einteilung der Patientengruppen ergibt sich aus Tab.2.

Tabelle 2

Untersuchungskollektiv	n	♀	♂
HBS-Ag+ Gesunde	6	1	5
AVH HBS-Ag+/-	23	11	12
Z.n.AVH HBS-Ag+/-	13	5	8
CPH HBS-Ag+/-	20	17	3
CAH m.deutl.Aktiv.HBS-Ag+/-	154	117	37
CAH m.fehld.Aktiv. " "	67	51	16
Prim.Bil.Zirrhosen	15	14	1
Posthepatit.Zirrh.HBS-Ag+/-	37	7	30
Alkohol-bedingte Zirrhosen	13	11	2
Alkohol-bedingte Fettleber +Hepatitis	15	-	15
versch.Gallenwegserkrank.	17	13	4
Hämochromatose	9	-	9
Referenzkollektiv	114	54	60
Gesamt	503	301	202

1. Kontrollkollektiv:

Dieses bestand aus Klinikangestellten, Medizinstudenten und Personen von außerhalb des Klinikbereichs. Alle galten zum Zeitpunkt der Blutentnahme als klinisch gesund: in den Anamnesen waren bzgl. einer Lebererkrankung oder sonstiger wesentlicher Erkrankungen für einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten kein Anhaltspunkt zu finden.

2. Zustand nach AVH (HBS-Ag pos./neg.)

Der Beginn der klinischen Auffälligkeit lag mindestens 6 Monate zurück. Alle Komplementbestimmungen wurden im Rahmen der routinemäßigen Nachuntersuchung durchgeführt.

3. Die chronisch aktive Hepatitis umfaßt eine Reihe von Unterformen, welche durch ein relativ einheitliches histologisches Erscheinungsbild, wie es von DE GROOTE et al. 1968 beschrieben wurde, gekennzeichnet sind, sich jedoch durch den Nachweis bestimmter Immunphänomene auszeichnen (siehe Literatur bei MEYER ZUM BÜSCHENFELDE in "Praxis der Immunologie" 1976).

In unserem Kollektiv fanden sich:

- a) Virus-assoziierte (HBS-Ag positive)CAH, im wesentlichen ohne Autoimmunphänomene: n = 69
- b) Autoimmune (HBS-Ag negative)CAH mit und ohne Autoimmunphänomene, n = 85, davon mit Cholestase n = 15
- c) Drogenassoziierte CAH (HBS-Ag negativ), n = 4

4. Immunologische Begleitphänomene: kamen gehäuft unter den Patienten CAH mit deutlicher und fehlender entzündlicher Aktivität, posthepatitischer Zirrhose sowie Prim.Biliärer Zirrhose vor. Sie wurden jedoch bei dieser Untersuchung nicht berücksichtigt. Dies soll Gegenstand einer anderen Arbeit sein.

D. ERGEBNISSE

Eine zusammenfassende Übersicht aller Ergebnisse ist in Tab. 4 und Abb. 4 gegeben.

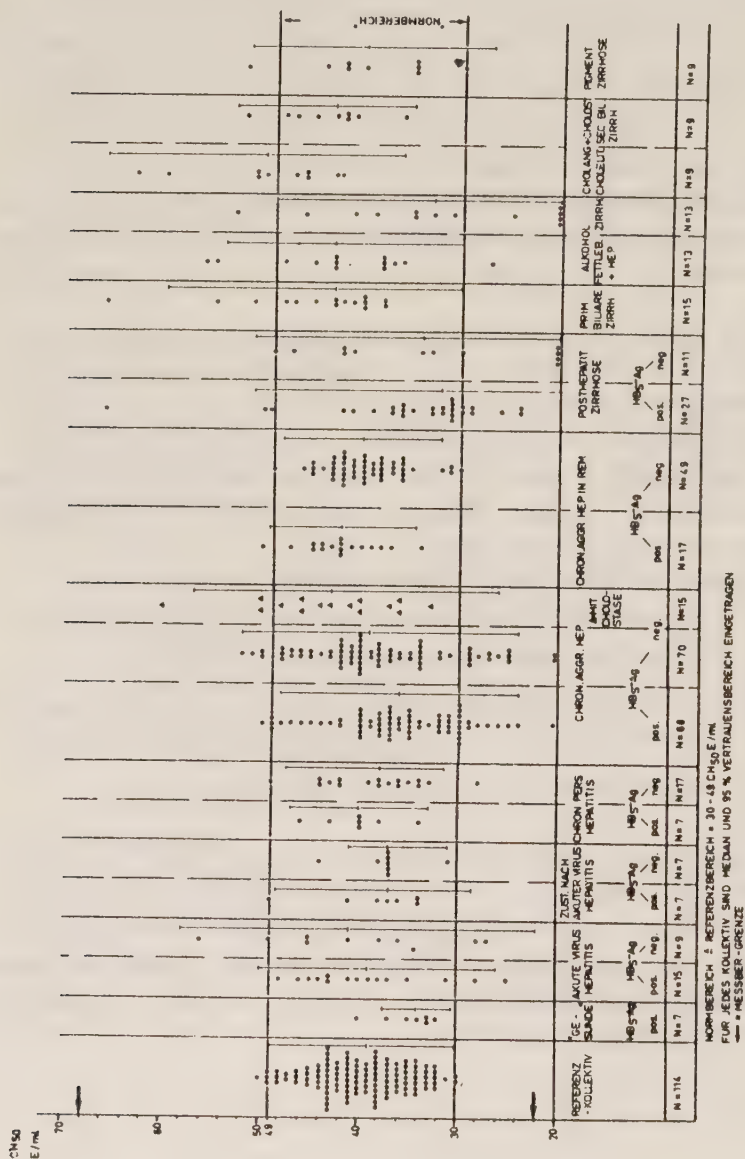


Abb. 4: Verhalten der hämolytischen Aktivität des Vollkomplements (C'H50 E/ml) bei Gesunden und verschiedenen Lebererkrankungen.

Tab. 4: Ergebnisübersicht: Mittelwert, Standardabweichung: $\bar{x}$, s;
Korrelation: Korrelationskoeffizient r; n.s.: statistisch
nicht signifikant; p: Signifikanzniveau

Gruppe	n	$\bar{x}$	s	Korrelationen z. C'H50-Wert		Bemerkungen
				Parameter r	p	
Referenzkollektiv	114	39,5	± 4,8			
HBS-Ag-pos. Gesunde	6	34	± 1,8			n.s.
AVH, HBS-Ag pos.	14	38,2	± 6,4			n.s.
" HBS-Ag neg.	9	40,6	± 9,5	SGOT SGPT	-0,758 -0,803	p = 0,05 p = 0,01
Zust. n. AVH, HBS-Ag p.	8	38,5	± 5,3			nur für 4 Fälle!
" AVH, HBS-Ag neg.	8	36,2	± 2,6			n.s.
CPH, HBS-Ag pos.	17	38,5	± 5,9	SGOT SGPT	0,6559 0,6100	p = 0,05 p = 0,05
" , HBS-Ag neg.	7	40,4	± 3,1			nur f. 9 Fälle HBS-Ag pos.
CAH, HBS-Ag pos.	69	35,9	± 6,4	vgl. Tab. 6		n.s.
" HBS-Ag neg.	70	37,9	± 7,2			
" "mit Cholestase	15	43,5	± 7,4			
CAH i. Remission						
" HBS-Ag pos.	18	41,8	± 3,9			n.s.
" HBS-Ag neg.	49	39,7	± 3,98			
Prim. Bil. Zirrhose	14	45,14	± 8			n.s.
Posth. HBS-Ag pos. Zirrh.	29	35,4	± 8,7	Albumin	0,66	p = 0,01
" HBS-Ag neg.	11	35,4	± 9,2			
Alkoholtox. Zirrh.	13	33,4	± 8,4			
Fettleberhepat.	14	42	± 6,1			n.s.
mechan. Gallengangsverschlüsse einschl. Sek. Bil. Z.	17	47,7	± 5,4			n.s.
Pigmentzirrhose	14	42	± 6,1			n.s.

Bemerkung: Alle anderen Korrelationsuntersuchungen ergaben
kein statistisch signifikantes Ergebnis und wurden
aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht aufgeführt.

1. Kontrollkollektiv (= Referenzkollektiv)

Da in der Literatur nicht ganz einheitliche Ergebnisse zur Höhe des Normalwertes der hämolytischen Vollkomplementaktivität und des offenbar erheblichen Streubereiches bei Gesunden (s. Tab.7) vorliegen, wurde in Anlehnung an OPFERKUCH et al. 1976, der 95 %-Vertrauensbereich der Werte des Kontrollkollektivs als "Referenzbereich" oder "Normbereich" (N) für diese Arbeit festgelegt. Auf diesen sollten die Ergebnisse aus den Patientengruppen bezogen werden. Da die Bestimmung des Gruppenmittelwertes $\bar{x} = 39,5 \pm 4,9$ C'H50 E/ml ergaben, lagen seine Grenzen bei 30 bzw. 49 C'H50 E ($30 \leq N \leq 49$ C'H50 E/ml), was einem Abstand von annähernd $\pm 2s$ von $\bar{x}$ entspricht. Dieses Verfahren ist mangels Vorliegen genauerer Untersuchungen als Hilfskonstruktion anzusehen. Hierdurch sollen möglichst viele normalerweise vorkommende Schwankungen der hämolytischen Komplementaktivität erfaßt werden. Deshalb wurde auch der Umfang des Kontrollkollektivs möglichst groß gewählt. Die Bewertung von Ergebnissen wird jedoch erschwert, weil mögliche Überschneidungen zwischen "normal" und "pathologisch" in Kauf genommen werden müssen. Mit Hilfe der Darstellung des Verteilungsmusters der Werte in den einzelnen Gruppen (in Form von Summenprozentkurven) ließen sich u.a. Kumulationen im oberen und unteren Grenzbereich (entsprechend einem Bereich von ca. 45-49 bzw. ca. 30-35 C'H50 E) erfassen. Nur Werte ≤ 30 bzw. ≥ 49 C'H50 E, also außerhalb des Referenzbereiches liegende Ergebnisse, wurden als "pathologisch" eingestuft.

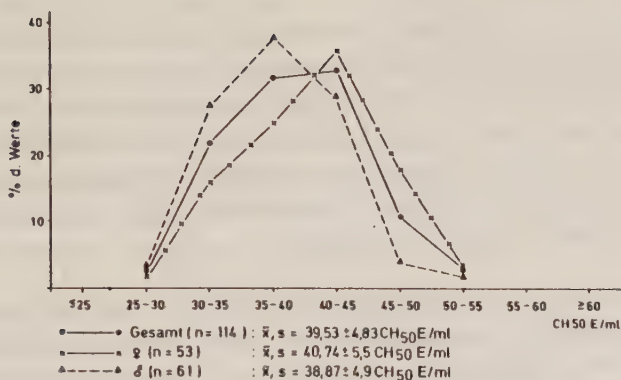


Abb.5: Geschlechtsverteilung im Referenzkollektiv
(= Kontrollkollektiv)

Bei einer geschlechtsgetrennten Untersuchung (s. Abb. 5) zeigte sich für die männlichen Kontrollpersonen $\bar{x} = 38,9 \pm 4,9$, für die weiblichen $\bar{x} = 40,7 \pm 5,5 \text{ C'H50 E}$. Diese Differenz ist (im T-Test) statistisch nicht signifikant und konnte deshalb bei der Bewertung der Ergebnisse aus dem Patienten-Kollektiv außer acht gelassen werden.

2. Patienten

Betrachtet man Abb. 4, so fällt auf, daß sich die C'H50-Werte in den einzelnen Gruppen unterschiedlich verhalten, was Streubreite, Häufungsmaxima und Niveau betrifft. Danach kann man grob unterteilen in:

Klasse I. Krankheitsbilder mit geringer oder fehlender Aktivität: HBS-Ag-pos. Gesunde, Zustand nach AVH, CPH, CAH inaktiv (mit und ohne HBS-Ag-Nachweis), dazu kompensierte Pigmentzirrhose,

Klasse II. und solche mit deutlich ausgeprägter Aktivität: AVH mit und ohne HBS-Ag-Nachweis, CAH mit deutlicher entzündlicher Aktivität mit/ohne cholestatischem Einschlag, posthepatitische Zirrhose, Primäre Biliäre Zirrhose, alkoholtoxischer Leberschaden mit reaktiver Hepatitis, alkoholbedingte Zirrhose, periphere Gallengangsverschlüsse und Sekundäre Biliäre Zirrhose.

Ein Vergleich mit dem Referenzkollektiv zeigt für Klasse I:

1. bei diesen Krankheitsbildern liegen die Werte im wesentlichen im Normbereich mit ähnlicher Häufigkeitsverteilung und Häufungsmaxima zwischen 37 und 41 C'H50 E,
2. außerhalb oder im Grenzbereich des Referenzkollektivs (= Kontrollkollektiv) liegende Werte kommen nicht häufiger als in diesem vor (s. Abb. 8).

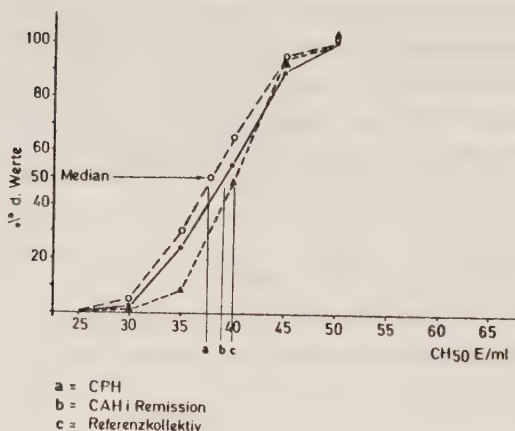


Abb. 6: Häufigkeitsverteilung für C'H50-Werte (Summenprozentkurven)
Klasse I: Krankheitsbilder mit fehlender bzw. geringer Aktivität.

Für Klasse II:

1. Es sind erhebliche Differenzen in der Streubreite vorhanden,
2. auch eine Betrachtung der Häufigkeitsverteilung zeigt Verschiebungen gegenüber dem Referenzkollektiv (s.Abb.7): Alkohol-bedingte Hepatitis und Krankheitsbilder mit Cholestase zeigen deutliche Häufungsmaxima im oberen Skalenbereich (CAH mit Cholestase, PBZ, Cholangiopathien), wohingegen die Fälle mit posthep., bzw. Alkoholzirrhose eine deutliche prozentuale Zunahme von im unteren Skalenbereich liegenden Werten aufweisen.
3. Ein wechselnd hoher Prozentsatz (bis zu 50%) von Werten liegt in einzelnen Gruppen deutlich außerhalb des Referenzbereiches (s.Abb.8). Dieser Befund ist bei posthepatitischen und alkoholtoxischen Leberzirrhosen (ca. 25-50% der Werte erniedrigt) sowie bei Primären Biliären Zirrhosen und den übrigen mit Cholestase einhergehenden Krankheitsbildern (ca. 25 - 35% der Werte erhöht) am deutlichsten ausgeprägt.

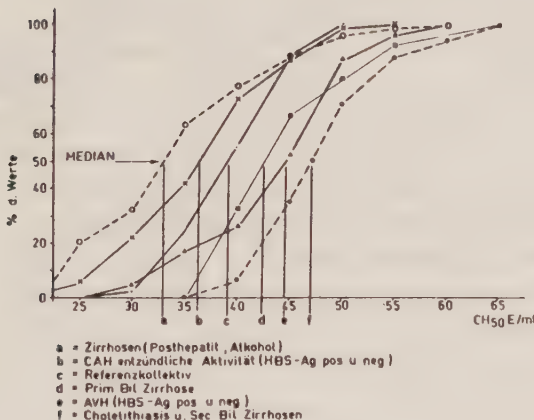


Abb. 7: Häufigkeitsverteilung der C'H50-Werte (Summenprozentkurven)
Klasse II: Krankheitsbilder mit deutlicher Aktivität.

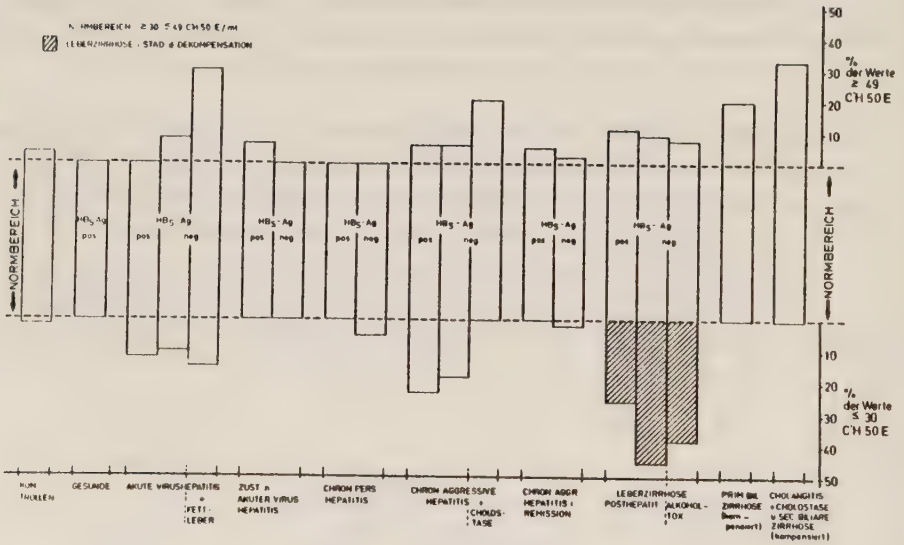


Abb. 8: Anteil (in %) der außerhalb des Normbereichs liegenden Werte.

Im einzelnen fand sich: (s.Übersichtstabelle 4 u.Abb.4)
HBS Ag Carrier, klinisch gesund: Alle Werte liegen im
sog. Referenzbereich. Für eine Beurteilung ist die Fall-
zahl zu gering.

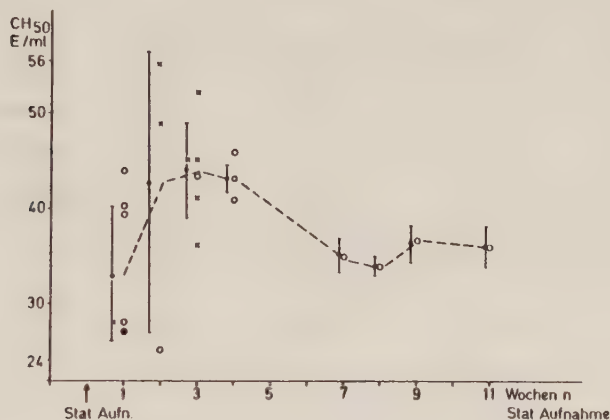


Abb. 9: Gesamtkomplement-Aktivität i. Serum (C'H50 E/ml)
Zuordnung zum Krankheitsverlauf. AVH, HBS-Ag pos. (o) n=13
(eingetragen sind jeweils $\bar{x}$ u. s) HBS-Ag neg. (x) n= 9

AVH (HBS-Ag post./HBS-Ag neg.): Es fand sich eine größere
Streubreite (zwischen 25 u. 57 C'H50 E) der C'H50-Werte mit
einer Anzahl außerhalb des Referenzbereiches liegenden Fälle.
Bei der Auswertung der Ergebnisse mit Bezug auf das Krank-
heitsstadium (s.Abb.9), in welchem die Blutentnahme erfolgt
war, ergab sich:

- Manifestationsstadium (1.Woche n.stat.Aufn.): von
7 Patienten (HBS-Ag pos.: 5; HBS-Ag neg.: 2) zeigten 4
einen Wert ≤ 30 C'H50 E/ml. (je 2 HBS-Ag pos. bzw. neg.).
- 2.-5. Woche: von 13 Patienten (5 HBS-Ag pos.; 8 HBS-Ag neg.)
zeigten 6 im oberen Referenzbereich (zw. 45 u. 49 C'H50 E)
oder darüber gruppierte Werte.

Tabelle 5

Patienten mit AVH
Verläufe

Patienten	Probe Nr.	Zeit.n.Eintr. d.Symptome	C'H50	Bemerkungen
<u>HBS Ag +</u>				
E.B. ♀	238 _{II}	3 Tage	27	
	280 _{II}	3 Wo	49	
	559 _{II}	6 Wo	38	
E.S. ♀	898	7 Tage	25	Ileumresektion
	5 _{II}	4 Wo	51	
	283 _{II}	24 Wo	38	
M.T. ♂	239 _{II}	2 Tage	28	
	292 _{II}	4 Wo	52	
	416 _{II}	9 Wo	37	
H.M. ♀	262 _{II}	2 Tage	44	
	418 _{II}	9 Wo	36	
	426 _{II}	10 Wo	37	
<u>HBS Ag -</u>				
H.G.V. ♂	259 _{II}	1 Tag	28	
	299 _{II}	4 Wo	46	
	414 _{II}	9 Wo	37	

- ab 5. Woche: 2 Patientinnen (HBS-Ag pos.) wurden 7 bzw. 8 Wochen nach Krankheitsbeginn erfaßt und zeigten ebenso wie 2 Patienten mit protrahiert verlaufender HBS Ag pos. AVH (9 bzw. 10 Wo) Werte zwischen 34 und 37 (s. Abb. 9).

Bei 6 Patienten war der Krankheitsbeginn nicht mehr feststellbar, in 1 Fall fand sich ein stark erhöhter Wert von 56 C'H50 E/ml.

Verlaufsbeobachtungen (s.Tab. 5):

Bei 5 Fällen von AVH (HBS-Ag neg.: 3; HBS-Ag pos.: 2) wurde je eine C'H50-Bestimmung in der ersten, nach der zweiten und nach der dritten Krankheitswoche durchgeführt. Dabei ergaben sich in 4 Fällen initial niedrige (≤ 30 C'H50 E), bei der Zweitbestimmung deutlich höhere (z.T. um 50 C'H50 E) und nach der 4. Woche zwischen dem ersten und dem zweiten Wert liegende C'H50-Werte (s.Abb. 10).

Die gefundene negative Korrelation zwischen C'-Wert und SGOT bzw. SGPT bei AVH, HBS-Ag negativ i.S., darf als Ergebnis nicht überbewertet werden, da die Fallzahl zu gering war ($n = 4$).

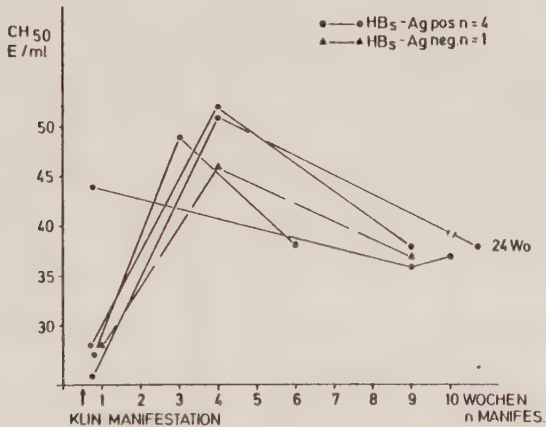


Abb. 10: Verlaufsbeobachtungen bei 5 Patienten mit akuter Virushepatitis

Patienten mit Zustand nach AVH zeigten nur Werte im Normbereich.

CPH: Bis auf eine Ausnahme gruppieren sich alle Werte im Referenzbereich mit einem Schwerpunkt (= Median) bei 37, ähnlich dem Referenzkollektiv.

Die gefundene Korrelation zwischen C'H50-Wert und SGOT bzw. SGPT für 9 HBS-Ag positive Fälle sollte wegen der geringen Fallzahl (wie auch bei der AVH) nicht überbewertet werden.

Fälle mit chronisch aggressiver Hepatitis wurden unterteilt
 - nach HBS-Ag pos. oder neg. Serumbefund,
 - nach dem Vorliegen ("CAH entzündliche Aktivität") bzw. Fehlen ("CAH in Remission") von histologischen Zeichen der entzündlichen Aktivität.

CAH entzündliche Aktivität: In dieser Gruppe fand sich, im Gegensatz zur vorangehenden, ein deutlich breiterer Streubereich der Werte (22 - 60 C'H50 E) mit dem, nächst den Zirrhosen, größten Anteil erniedrigter C'H50-Werte (s. Abb. 8).

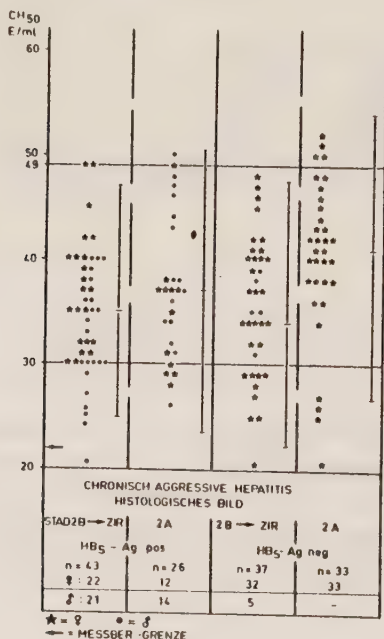


Abb. 11: CAH: hämolytische Vollkomplement-Aktivität bei Fällen mit hoher und niedriger entzündlicher Aktivität.

- Dabei entsteht aus Abb. 4 der Eindruck, daß sich die Werte von HBS-Ag positiven Fällen gegenüber denen ohne HBS-Ag Nachweis mehr in der unteren Hälfte des Normbereiches gruppieren. Der Anteil der unterhalb des Normbereiches (≤ 30 C'H50 E) liegenden Werte ist bei der ersten Untergruppe mit 16 von 68 (= 24%) gegenüber 13 von 70 (= 18%) bei HBS-Ag negativen Fällen zwar höher; diese Differenz war jedoch nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test).
- Eine zusätzliche Aufgliederung nach dem Ausmaß der entzündlichen Aktivität im histologischen Bild (Stad.2B/2A) ergab:
43 von 69 Fällen (= 63%) mit HBS-Ag positiver und 37 von 70 Fällen (= 53%) mit HBS-Ag negativer CAH zeigten ausgeprägte entzündliche Aktivität (Stad.2B) mit beginnendem zirrhotischem Umbau. Diese gruppieren sich in beiden Untergruppen in einem niedrigeren Skalenbereich als die Fälle mit mäßiger entzündlicher Aktivität (Stad.2A) (s. Abb.11):
13 von 43 (= 30%) mit HBS-Ag positiver und 9 von 37 Fällen (= 24%) mit HBS-Ag neg. CAH im Stadium 2B und 5 von 26 (= 19%) mit HBS-Ag pos. bzw. 4 von 33 Fällen (= 12%) mit HBS-Ag neg. CAH im Stad. 2A wiesen erniedrigte C'H50-Werte auf. Beachtenswert war, daß auch Fälle mit mäßiger entzündlicher Aktivität, ohne Zeichen des beginnenden Umbaus in Zirrhose, einen erheblichen Anteil erniedrigter C'H50-Werte zeigten.
- 15 Fälle mit HBS-Ag neg. CAH mit Cholestase zeigten eine Gruppierung der Werte im oberen Normbereich bzw. erhöhte Werte. Derselbe Befund ergab sich bei 4 Patientinnen mit HBS-Ag negativer CAH nach langjährigem Laxantienabusus (Oxyphenisatinhaltige Präparate).
- Einfluß der Therapie: 70% (der HBS-Ag neg.) bzw. 80% (der HBS-Ag pos.) Fälle standen unter immunsuppressiver Kombinationstherapie (Azathioprin, Prednisolon). Wie aus Abb.12 hervorgeht, ist nur in der HBS-Ag neg. Gruppe der CAH "ohne Therapie" ein deutliches Abweichen der C'H50-Werte nach oben zu beobachten. Es sei jedoch gleichzeitig auf die unterschiedlichen Fallzahlen hingewiesen.

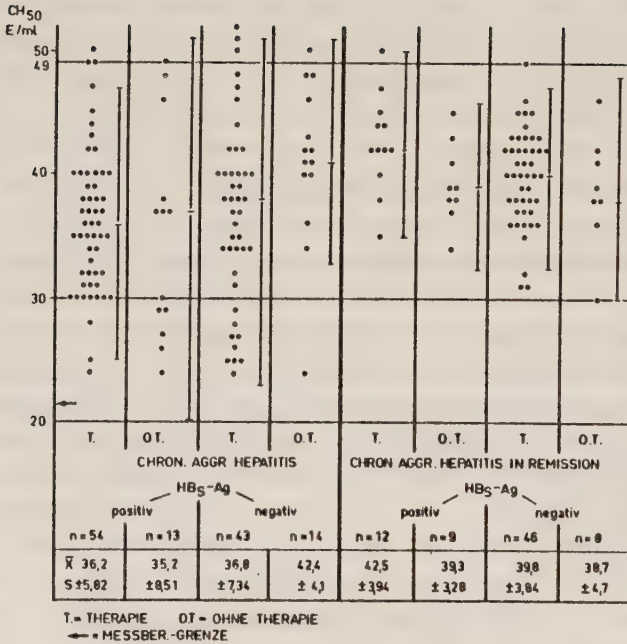


Abb. 12: CAH: Einfluß immunsuppressiver Therapie auf die hämolytische Aktivität des Vollkomplement im Serum.
 (Eingetragen sind Median und 95% Vertrauensbereich)

Es fanden sich weder für HBS-Ag pos. noch HBS-Ag neg. Fälle von CAH eine statistisch signifikante Korrelation der hämolytischen Vollkomplementaktivität zu Zellschädigungszeichen (Transaminasen), Zeichen der eingeschränkten Lebersyntheseleistung (Albumin i.S.) bzw. Aktivität des RES (Gamma-Globulin), (s.Tab.6).

CAH	Histolog. Stadium	n	Korrelation zu			
			SGOT	SGPT	Albumin	Gamma-Glob.
HBS-Ag pos.	2 B	43	r=-0,1426 n.s.	r=-0,0140 n.s.	r=-0,1501 n.s.	r=-0,004 n.s.
	2 A	26	r= 0,0168 n.s.	r=-0,0382 n.s.	r=-0,1090 n.s.	r=-0,3560 n.s.
HBS-Ag neg.	2 B	37	r= 0,0865 n.s.	r= 0,0663 n.s.	r= 0,0100 n.s.	r=-0,1764 n.s.
	2 A	33	r= 0,1901 n.s.	r= 0,2179 n.s.	r=-0,2118 n.s.	r= 0,2086 n.s.

Tab. 6: CAH: Beziehungen der hämolytischen Vollkomplement-aktivität (C'H50-Wert) zu einigen anderen, für den Krankheitsverlauf wichtigen, Parametern.

CAH in Remission: Es zeigten sich weder bei HBS-Ag pos. noch bei HBS-Ag neg. Fällen Auffälligkeiten im Verhalten der hämolytischen C'-Aktivität gegenüber dem Referenzkollektiv (s.Abb.4 u. 6).

Posthepatitische/Alkoholzirrhosen: Zwischen beiden Gruppen fanden sich keine wesentlichen Unterschiede. Ohne Bezug zum HBS-Ag Nachweis i.S. fand sich ein Häufungsmaximum im unteren Skalenbereich: 50% der Werte lagen unter 33 C'H50 Einheiten (s.Abb.7). Hier war auch der Anteil der erniedrigten Werte mit 25 bis 45% am größten (s.Abb.8). 34 von 71 Fällen (=48%) hatten klinische und biochemische Zeichen der Dekompensation, von letzteren wiederum 23 Fälle (=68%) Werte unterhalb des Referenzbereiches; dabei war in 7 Fällen die hämolytische Aktivität unmeßbar niedrig (s.Abb.13).

(Die in Abb.13 gegenüber Tab.2 und 4 sowie Abb.4 größere Fallzahl ergibt sich daraus, daß hier zusätzliche Ergebnisse aufgeführt sind, welche im späteren Verlauf der Untersuchung, unter den gleichen Versuchsbedingungen, außerhalb des ursprünglichen Patientenkollektivs, ermittelt wurden.)

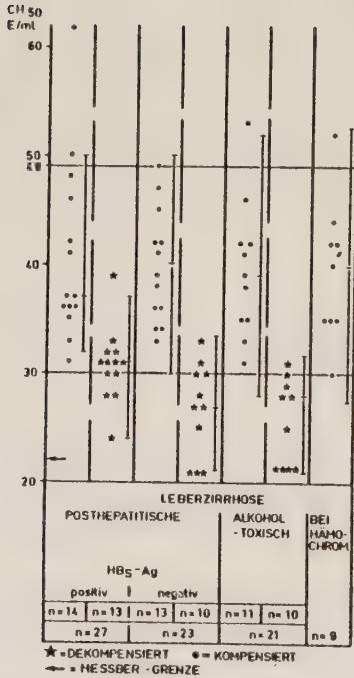


Abb.13: Leberzirrhosen: Hämolysische Aktivität des Vollkomplement i.S. bei kompensiertem und dekompenziertem Krankheitsbild.
 (Eingetragen sind Median und 95% Vertrauensbereich)

Es fand sich eine positive Korrelation ($p \leq 0,01$) zwischen C'H50-Wert und Serum-Albumin (s.Abb.14), jedoch, ebenso wie bei Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis, nicht zu den übrigen Parametern.

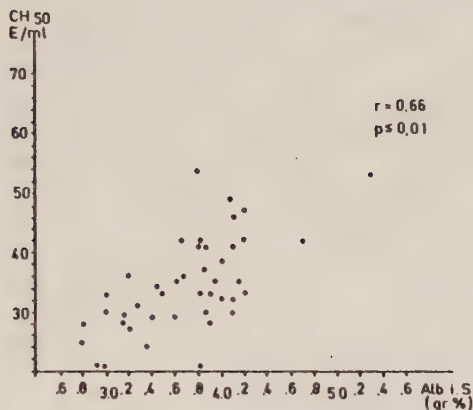


Abb. 14: Leberzirrhosen (n= 42): Korrelation zwischen C'H50-Wert und Albumin im Serum.

Bei Prim.Bil.Zirrhose und den übrigen Cholangiohepatopathien (Steinleiden, Sek.Bil.Zi.) gruppieren sich die Werte im oberen Skalenbereich (s.Abb.4); eine Reihe von Werten liegt deutlich oberhalb der Referenzbereichsgrenze (24 - 35%). Unter diesen hatten chronische Cholangitiden einschließlich der Sekundären Biliären Zirrhosen mit 35% den größten Anteil (s.Abb.8). Alle Fälle von Prim. und Sek.Bil.Zirrhose waren voll kompensiert.

Unter 13 Fällen von alkoholischer Fettleber mit reaktiver Hepatitis fanden sich 2mal erhöhte bzw. ein erniedrigter Wert.

9 Fälle von Pigmentzirrhose (kompensierte Zirrhose) zeigten nur einzelne Werte an der oberen und unteren Grenze des Normbereichs.

Auch bei diesen Krankheitsbildern fanden sich keine statistisch signifikanten bzw. auffälligen Korrelationen des C'H50-Wertes zum Serum-Albumin, SGOT, SGPT, Serum-Gamma-Globulin oder zur Alk.Phosphatase.

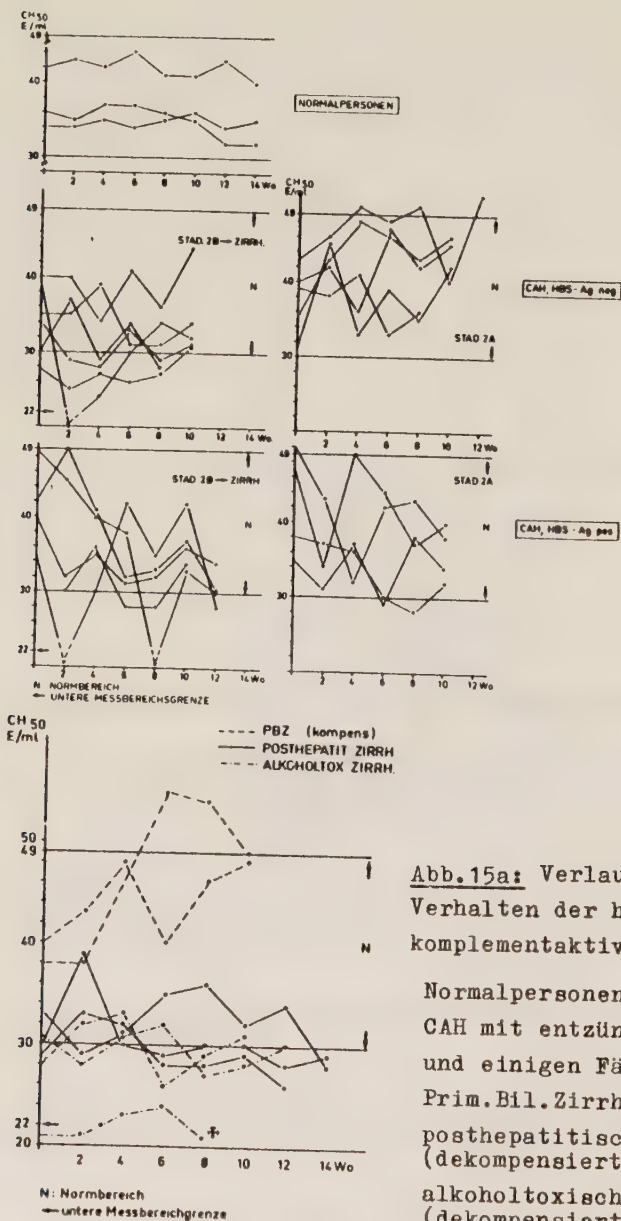


Abb. 15a: Verlaufsbeobachtungen:
Verhalten der hämolytischen Vollkomplementaktivität bei

Normalpersonen(=Kontrollen), n=3
CAH mit entzündl. Aktivität, n=20
und einigen Fällen von
Prim.Bil.Zirrhose, n=2
posthepatitischer Zirrhose
(dekompensiert), n=3
alkoholtoxischer Zirrhose
(dekompensiert), n=3

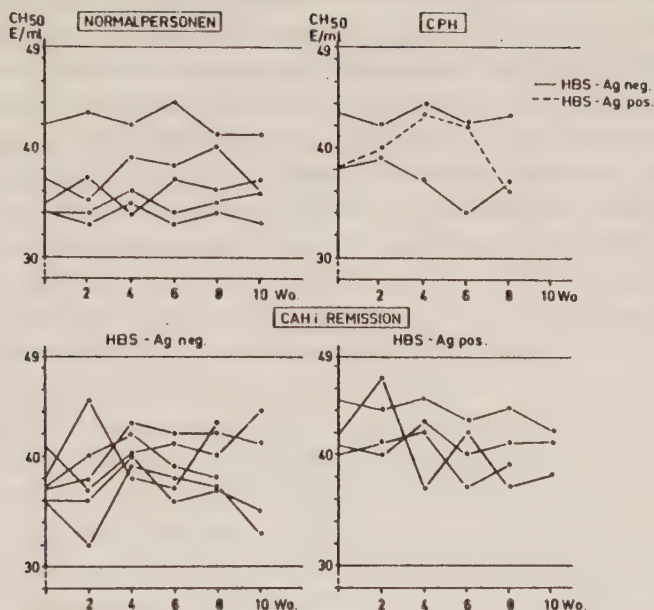


Abb. 15b: Verhalten der hämolytischen Vollkomplement-aktivität bei Bildern mit geringer oder fehlender entzündlicher Aktivität:
 Normalpersonen (=Kontrollen), n=5
 Chronisch Pers. Hepatitis, n=3
 CAH in Remission, n=10

Verlaufsbeobachtungen:

An 41 z.T. stationären Patienten und 8 gesunden Kontrollpersonen (= "Normalpersonen") wurde im Abstand von 14 Tagen während maximal 4 Monaten das Verhalten des C'H50-Wertes untersucht. Die Auswahl der Patienten erfolgte willkürlich.

Die zusammenfassende Darstellung der Verlaufskurven zeigt deutliche Unterschiede der Kurvenamplituden (s. Abb. 15a u. b): Krankheitsbilder mit geringer oder fehlender entzündlicher Aktivität zeigten kleinere Schwankungen der hämolytischen Vollkomplementaktivität, wogegen solche mit deutlicher entzündlicher Aktivität erhebliche Ausschläge der Verlaufskurve (v.a. CAH im Stadium 2B mit beginnendem Umbau) aufwiesen. Teilweise nur noch geringe C'H50-Wert-Schwankungen fanden sich bei dekompensierten Leberzirrhosen bzw. einem Fall im Finalstadium (s. Abb. 15a unten).

E. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde eine orientierende Messung der hämolytischen Aktivität des Vollkomplements im Serum bei Leberkranken im Vergleich zu einem Kollektiv von gesunden Kontrollpersonen durchgeführt. Namentlich bei chronisch entzündlichen Lebererkrankungen, deren Pathomechanismus noch nicht vollständig aufgeklärt ist könnten, z.B. in Form von humoralen Immunphänomenen, Ansatzpunkte für eine Aktivierung von Komplementmaterial vorliegen. Es besteht also die Frage, ob eine aktive, u.U. für die Unterhaltung chronisch entzündlicher Lebererkrankungen bedeutsame C'-Beteiligung vorliegt oder ob die beobachteten Veränderungen nur als Folgen von Vorgängen, wie etwa Synthesemangel von hepatisch gebildeten Proteinen aufzufassen sind, welche im Verlauf dieser Erkrankungen auftreten.

Um das Komplementverhalten im Serum zu untersuchen, zieht eine ganze Reihe von Autoren immunochemische C3-Bestimmungen der Messung der hämolytischen Aktivität des Vollkomplements vor, weil diese Methode im Klinikbereich einfach durchzuführen ist und C3 das Verhalten des Gesamtkomplements i. Serum gut widerspiegeln soll (NILIUS et al. 1972). Demgegenüber hat PETZ 1971 darauf hingewiesen, daß C4 eine bessere Korrelation zum Verhalten der hämolytischen Aktivität des Vollkomplements zeigt als C3.

In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch auf Einzelkomponentenbestimmungen verzichtet und Messungen der hämolytischen Vollkomplementaktivität i.S. durchgeführt. Es lassen sich nämlich durchaus Wege der C'-Aktivierung denken, an welchen C3 nicht beteiligt ist, wie etwa eine Aktivierung ab Stufe C5 ("reaktive Lyse") unter Umgehung von C3. Durch Bestimmung der hämolytischen Vollkomplementaktivität zieht man eine Bilanz des Verhaltens der einzelnen C'-Komponenten. Nur geringe Schwankungen einzelner Komponenten dürften ohne Einfluß auf den C'H50-Wert sein. Es darf angenommen werden,

daß Vorgänge, welche in größerem Umfang zur Aktivierung und damit zum Verbrauch einzelner Komponenten führen, nicht ohne Auswirkung auf die hämolytische Vollkomplementaktivität i.S. bleiben (ROTHER et al. 1976). Dazu zählen z.B. Veränderungen von C2, welches wegen seiner geringen Serumkonzentration (s.a. Tab.1) als limitierender Faktor der Reaktion gilt.

Welche Ergebnisse wurden in der vorliegenden Arbeit gefunden und wie sind sie zu interpretieren?

Zum Kontrollkollektiv: Zum Verhalten des C'H50-Wertes bei Gesunden bzw. zu dessen physiologischer Streuung liegt eine Reihe von nicht einheitlichen Ergebnissen vor, zum Teil auch, weil unterschiedliche Bestimmungsmethoden verwandt wurden. Für die hier angewandte Methode, wie sie bei KABAT und MAYER 1961 angegeben wird, wurde von verschiedenen Autoren (s.Tab.7) ein Mittelwert von ca. 40 C'H50 E/ml ermittelt und die Grenzen der physiologischen Streuung meist durch den Abstand der doppelten Standardabweichung nach oben und unten festgelegt. Der von uns hier gewählte Bereich von $39,5 \pm 9,5$ C'H50 E/ml bewegt sich im Bereich dessen, was in der Literatur angegeben wird.

Tabelle 7 Angaben über Normwerte für die gesamthämolytische C'-Aktivität i.S. aus der Literatur

A u t o r e n	Jahr	C'H50 E/ml	
		Streubereich	$\bar{x}$, SD
FARINI et al.	1970	39 - 59	49 ± 5
GABRIEL et al.	1972	25 - 63	$44 \pm 9,5$
KABAT, MAYER	1961	30 - 46	38 ± 4
KOURILSKY et al.	1973	35 - 49	$42 \pm 3,5$
ROTHER, HADDING, TILL	1974	35 - 50	
TOWNES	1967	29 - 45	35,5
	1971		

Wie man anhand der Werte-Verteilung im Referenzkollektiv(= Normalkollektiv) in dieser Untersuchung sieht, muß also mit einer für sonstige Laborwerte nicht üblichen Streuung von 30% beiderseits des Mittelwertes gerechnet werden. Die Ursachen dafür liegen u.a.:

- in dem als recht hoch anzusetzenden Methodenfehler von u.U. 10-15% (BRENNER, L.J. 1971).
- Nach Untersuchungen von PAPANAYOTOU et al. 1969 ist mit einem altersbedingten Ansteigen des C'H50-Wertes zu rechnen. Die Differenz zwischen der gesamthämolytischen Komplementaktivität im Serum eines 20-jährigen und eines 80-jährigen kann dabei nahezu 100 % betragen. Das hier untersuchte Kontrollkollektiv ist im wesentlichen aus Personen im Alter zwischen 20 und 55 Jahren zusammengesetzt. Eine besondere Betonung einer Altersgruppe war in keiner Patientengruppe zu verzeichnen.
- Frauen scheinen i.a. einen gering höheren C'H50-Wert zu haben. GABRIEL et al. 1969 ermittelte für seine weiblichen Kontrollpersonen einen Mittelwert von 46 C'H50 E/ml, für seine männlichen von 41 C'H50 E/ml (nach der Methode von KABAT u. MAYER, 1961), PAPANAYOTOU 1969 gibt für Frauen einen mittleren Wert von 74, für Männer von 69 C'H50 E/ml an (ermittelt nach der Methode von ROULIER). Eine Differenzierung des eigenen Kontrollkollektivs ergab eine geringgradige, aber nicht signifikante Mittelwertdifferenz zwischen beiden Geschlechtern, welche deshalb bei der Bewertung der Ergebnisse unberücksichtigt bleiben konnte (s. Abb. 5).

Bei den hier beobachteten unkomplizierten Verläufen von AVH fand sich eine Tendenz zu erniedrigten CH50-Werten während der ersten Krankheitswoche, häufig hohe bzw. erhöhte Werte bis zur 5. Woche und Werte im mittleren Referenzbereich bei allen später durchgeführten Bestimmungen. Dieser Befund schien unabhängig vom HBS-Ag-Nachweis zu sein. Er konnte für die HBS-Ag pos. AVH durch Verlaufsuntersuchungen an 4 Patienten erhärtet werden, nicht jedoch für die

HBS-Ag negative AVH, da hier nur eine Verlaufsbeobachtung durchgeführt werden konnte. Ähnliche Ergebnisse wurden von GHIDINI 1970 gefunden, wogegen FARINI 1970 über anfangs durchweg erhöhte C'H50-Werte berichtet.

Die bei Fällen mit Zustand nach AVH und CPH gefundenen Werte, die sich, bis auf einen Fall von CPH (28 C'H50 E) alle im Referenzbereich befanden, stimmen in etwa mit dem in der Literatur zu findenden Angaben über einen mehr oder weniger geringen Anteil von niedrigen oder höheren Serumwerten für C3 (B1A/B1C) und CH50 überein (GROB et al. 1971, NILIUS et al. 1972, FINLAYSON et al. 1972).

Bei posthepatitischen und alkoholtoxischen Leberzirrhosen, v.a. mit Zeichen der Dekompensation, waren, unabhängig vom HBS-Ag-Nachweis, besonders häufig erniedrigte C'H50-Werte zu finden.

Bei dem hier untersuchten Kollektiv von 154 Fällen mit CAH und entzündlicher Aktivität sowie 67 Fällen von CAH i. Remission, war für letztere kein Unterschied zum Referenzkollektiv sichtbar.

Bei Vorliegen entzündlicher Aktivität traten dagegen gehäuft niedrige, vereinzelt auch erhöhte C'H50-Werte auf. Zwischen HBS-Ag positiven und negativen Fällen fand sich dabei kein statistisch faßbarer Unterschied. Ausgeprägte histologische Zeichen der entzündlichen Aktivität führten häufiger zu niedrigen C'H50-Werten, was bei mäßiger entzündlicher Aktivität deutlich seltener der Fall war. Klinische oder biochemische Zeichen der eingeschränkten Lebersyntheseleistung waren in keinem Fall vorhanden. Der Einfluß immunsuppressiver Therapie war in unserem Kollektiv gering und wurde, wie auch von anderen Autoren (POTTER et al. 1973), vernachlässigt.

Die bei Prim.Bil.Zirrhose und anderen Erkrankungen mit Cholestase gefundenen, im Durchschnitt beträchtlich erhöhten Werte der gesamthämolytischen Aktivität i.S. stimmen mit Befunden einiger anderer Autoren (FINLAYSON et al. 1972)

überein. Dazu im Widerspruch stehende Ergebnisse von PAGALTSOS et al. 1971 und 1972 über erniedrigte C'H50-Werte bei diesem Krankheitsbild könnten dadurch bedingt sein, daß sich die von ihm untersuchten Fälle im Stadium der terminalen Leberzirrhose befanden.

Statistisch auffällige Beziehungen zwischen hämolytischer C'-Aktivität und Serumalbumin, Gamma-Globulin oder Transaminasen ergaben sich in keiner Gruppe, mit Ausnahme der Beziehung zum Serumalbumin bei posthepatitischen und alkoholtoxischen Leberzirrhosen.

Bezüglich der verschiedenen Ursachen von C'-Spiegelveränderungen bei Lebererkrankungen, sei auf die auf Seite 10 angeführten Möglichkeiten verwiesen. Für die hier untersuchten Krankheitsbilder kommen unterschiedliche Mechanismen in Betracht:

Es liegt nahe, die von einigen Autoren beschriebenen Veränderungen von C3 und C4 sowie C1 und C1q im Serum bei akuter Virushepatitis (Abfall im Initialstadium mit nachfolgendem Anstieg auf hohe bis sehr hohe oder normale Werte und Einpendeln im Normbereich im weiteren Verlauf der Erkrankung und im Rekonvaleszenzstadium) als Ursachen für die von uns beobachteten Veränderungen der hämolytischen Vollkomplementaktivität anzusehen. Da eine Verminderung von C1q und C4 auf eine C'-Aktivierung über den sog. "klassischen Weg" hindeutet, wobei in der Regel Immunkomplexe als Auslöser in Frage kommen, kann man nicht ausschließen, daß diese bei der AVH eine Rolle spielen. Die im Anschluß an die erste Krankheitsphase gefundenen erhöhten C'H50-Werte würden als Ausdruck einer verstärkten Nachproduktion im Anschluß an einen vorangegangenen Verbrauch zu werten sein. Die zuletzt gefundenen, im mittleren Normbereich liegenden Werte spiegeln schließlich das wiederhergestellte Gleichgewicht zwischen Verbrauch und Nachproduktion im Komplementsystem wider.

Dagegen dürfte, besonders bei dekompensierten Leberzirrhosen, eine Einschränkung der Synthese hepatisch gebildeter C'-Komponenten Ursache der hier beobachteten zum Teil ausgeprägten Verminderungen des C'H50-Wertes sein. Nur bei diesen Fällen nämlich fand sich parallel zu dessen Verminderungen ein statistisch signifikant korrelierender Abfall des Serumalbumins und des Gesamteiweiß. Untersuchungen an C'-Faktoren (NILIUS et al. 1972, FINLAYSON et al. 1972, POTTER et al. 1973) haben gezeigt, daß gerade C3, C4 und C5, welche zum Teil oder größtenteils in der Leber gebildet werden sollen, erniedrigte Serumspiegel aufwiesen.

Für die Chronisch Aggressive Hepatitis fällt eine Deutung schwerer: die Tatsache, daß keine statistisch signifikante Beziehung zwischen hämolytischer C'-Aktivität und Zellschädigungszeichen (Transaminasen) gefunden wurde, spricht dagegen, daß Komplement in größerem Umfang an zellschädigenden Vorgängen beteiligt ist. Die in Abhängigkeit vom Ausmaß der histologischen Entzündungsaktivität auftretenden stärkeren bzw. schwächeren Schwankungen des C'H50-Wertes bei Verlaufsbeobachtungen im Vergleich zu Gesunden zeigen, daß der C'-Spiegel durch entzündliche Aktivität offenbar beeinflußt wird. Da bei keinem der hier untersuchten Fälle von CAH eine Einschränkung der Leberproteinsyntheseleistung vorhanden war und auch keine statistisch auffälligen Korrelationen zum Serumalbumin bzw. Gesamteiweiß gefunden wurden, dürfte eine verminderte hepatische Komplement-Komponentensynthese nicht in dem Ausmaß wie bei dekompensierten Leberzirrhosen eine Rolle spielen. Man muß vielmehr auch an eine Aktivierung von C'-Komponenten denken. Denn in der Literatur werden verschiedentlich Verminderungen von C3, C4 aber auch von C2, welches außerhalb der Leber in Makrophagen des RES gebildet werden soll, mitgeteilt. Gerade die letzte Komponente ist aber für Aktivierungsvorgänge über den sog. "klassischen Weg", welche in der Regel durch Ag-Ak-Komplexe ausgelöst werden, nach bisheriger Kenntnis unentbehrlich.

Trotzdem halten einige Autoren eine möglicherweise nur vorübergehende Verminderung der Lebersyntheseleistung und einen dadurch entstehenden C'-Faktorenmangel für die ausschlaggebende Ursache der häufig zu findenden niedrigen hämolytischen Aktivität des Vollkomplements. Sie stützen diese Aussage allerdings durch gefundene positive Korrelation zum Serumalbumin (u.a. FINLAYSON et al. 1972), welche wir nicht bestätigen konnten. Diese Diskrepanz beruht möglicherweise auf unterschiedlich zusammengesetzten Patientenkollektiven.

Ob sich HBS-Ag pos. Fälle von CAH hinsichtlich der auf das C'-System wirkenden Einflüsse von den HBS-Ag neg. Fällen unterscheiden, war aus dieser Untersuchung nicht zu erkennen. Dies stimmt mit Berichten in der Literatur überein (FINLAYSON et al. 1972, POTTER et al., KOURILSKY et al. 1973). Vereinzelt wird jedoch auch über häufiger niedrige C3-Werte bei HBS-Ag pos. Fällen von CAH berichtet (GROB, JEMELKA et al. 1971, NILIUS et al. 1972). Es kann sich jedoch dabei um Verminderungen von C3 handeln, welche noch ohne Auswirkung auf die hämolytische Aktivität im Serum sind. Die von uns beobachteten geringen Unterschiede könnten dadurch bedingt sein, daß 80 von 85 Patienten mit CAH, HBS-Ag-neg Befund i. Serum weiblichen Geschlechts waren. Bei Frauen finden sich nach unseren Befunden (vgl. Abb. 5) und denen anderer Autoren (GABRIEL et al. 1972, PAPANAYOTOU et al. 1969) im Durchschnitt gering höhere C'H50-Werte als bei Männern.

In der Literatur liegen einige Hinweise auf mögliche Angriffspunkte für das C'-System bei akuten und chronisch entzündlichen Lebererkrankungen vor:

Zirkulierende, komplementfixierende Immunkomplexe, die von SHULMAN et al. und ALMEIDA et al. 1969 sowie BRZOSKO et al. 1971 beschrieben wurden, dürften für AVH eher als für CAH von Bedeutung sein (Lit. bei MEYER ZUM BÜSCHENFELDE in "Praxis der Immunologie", 1976). NOWOSLAWSKI et al. 1972 fanden komplementfixierende (B1C-Globulin) Immunglobulin-

ablagerungen im Zytoplasma, an Zellmembranen von Hepatozyten und an Lebersinusoiden bei Patienten mit HAA-Nachweis i. Serum und in der Leber. Dieser Befund wurde von KATER et al. 1972 und ROOS et al. 1975 bestätigt.

In neuerer Zeit berichteten ARNOLD et al. 1975, daß bei Patienten mit CAH und histologischen Zeichen der deutlichen entzündlichen Aktivität IgG an Membranen und im Zytoplasma von Hepatozyten sowohl bei HBS-Ag-pos. als auch bei HBS-Ag-neg. Fällen nachzuweisen war. HOPF, MEYER ZUM BÜSCHENFELDE et al. berichteten 1976 über unterschiedliche Formen der Ablagerung von IgG an Hepatozyten-Membranen bei Patienten mit AVH mit und ohne HBS-Ag-Nachweis und fortdauernden Leberzellnekrosen sowie den Nachweis eines Autoantikörpers gegen Leberzellmembranen bei HBS-Ag-neg. CAH. Möglicherweise ist auch ein Bericht von BERTRAMS et al. 1976, in diesem Zusammenhang von Interesse, in welchem über das Auftreten von Autoantikörpern (CoCoCy) gegen Lymphozyten bei verschiedenen Formen der Hepatitis und Zirrhose berichtet wird. Über eine in vivo C'-Fixation durch die v.a. bei verschiedenen Formen chronisch entzündlicher Lebererkrankungen auftretenden, nicht organspezifischen humoralen Immunphänomene ist wenig bekannt. Nach Untersuchungen u.a. von MÜLLER-ECKHARD et al. 1970 ist die Wahrscheinlichkeit dafür nicht sehr groß.

Bei Rekonvaleszenten nach Akuter Virushepatitis und CAH in Remission, bei welchen praktisch keine entzündliche Aktivität vorhanden war sowie bei Patienten mit CPH, mit gering ausgeprägter entzündlicher Aktivität, muß angenommen werden, daß, wenn überhaupt, nur Veränderungen von Einzelkomponenten stattgefunden haben, welche im wesentlichen ohne Auswirkung auf die hämolytische Vollkomplementaktivität im Serum blieben.

Zur Primären Biliären Zirrhose und anderen mit Cholestase einhergehenden Krankheitsbildern wird in der Literatur relativ häufig über erhöhte C3-Werte berichtet. In diesen

Fällen könnte eine vermehrte hepatische Produktion von C3 als Ursache für die Erhöhungen der hämolytischen Vollkomplementaktivität denkbar sein, die auch hier beobachtet wurden.

Lassen sich aus dem Verhalten der gesamthämolytischen Komplementaktivität i.Serum u.U. diagnostisch verwertbare Hinweise ableiten?

TOWNES beschrieb 1967 die Rolle des Komplements (C'H50) als die eines "acute phase reactant", worunter er verstand, daß akute Entzündungssituationen v.a. durch einen Anstieg des Komplementspiegels gekennzeichnet sind. Für unsere Krankheitsbilder fanden sich im Stadium der starken entzündlichen Aktivität deutliche Erhöhungen, aber auch Erniedrigungen des C'H50-Wertes, was sich u.a. an den großen Kurvenamplituden bei Verlaufsbeobachtungen an Fällen von AVH, CAH mit deutlicher Aktivität sowie hepatobiliären Erkrankungen zeigen ließ.

Komplementbestimmungen, vor allem solche der hämolytischen Vollkomplementaktivität erscheinen also durchaus sinnvoll, wenn aus ihnen z.B. Änderungen der Entzündungssituation abgelesen werden sollen. In diesem Sinne werden auch Untersuchungen bei Nierenerkrankungen mit C'-Beteiligung vorgenommen (ROTHER et al. 1976). Dabei sind aber Verlaufsuntersuchungen anzuraten. Denn eine Einzelbestimmung der gesamthämolytischen Aktivität ist nur im Extremfall des entweder stark erhöhten (z.B. bei Krankheitsbildern mit Cholestase) oder stark erniedrigten Wertes (z.B. dekompensierter Leberzirrhosen) von gewisser Aussage, vorausgesetzt, daß keine antikomplementären Eigenschaften (HOOK, W. et al. 1964) oder ein erbter Komplementfaktorenmangel vorliegt. Sonst scheint ein Komplementwert in der Regel nur in Zusammenschau mit bereits bekannten Werten desselben Individuums eine Aussage zu haben, da es aus den oben angeführten Gründen nicht ohne weiteres möglich scheint, einen allgemein gültigen Normbereich anzugeben.

Die Beteiligung des Komplementsystems an akuten und chronisch entzündlichen Lebererkrankungen scheint offenbar unterschiedlicher Natur zu sein.

Für ein genaueres Verständnis sind gleichzeitige, engmaschige Verlaufsuntersuchungen der wichtigsten Komplementfaktoren und der hämolytischen Vollkomplementaktivität im Serum, unterstützt durch den immunfluoreszenztechnischen Nachweis von im Gewebe gebundenem Komplementmaterial im Verein mit anderen klinischen und immunologischen Parametern notwendig. Weiterhin müssen genauere Ergebnisse über Syntheseorte von Komplementfaktoren und ihren Metabolismus sowie zur Rolle der Komplementinhibitoren abgewartet werden.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Ungeklärt ist, ob Komplementkomponenten im Rahmen von akuten und vor allem chronisch entzündlichen Lebererkrankungen eine bedeutende Rolle spielen. Im Rahmen einer orientierenden Untersuchung wurden bei 389 ambulanten und stationierten Patienten in verschiedenen Stadien akuter und chronisch entzündlicher Lebererkrankungen Messungen der hämolytischen Vollkomplementaktivität (C'H50 E) durchgeführt und mit den Ergebnissen aus einem Kontrollkollektiv von 114 Gesunden verglichen. Mögliche Beziehungen zu verschiedenen biochemischen Parametern (SGOT, SGPT, Serum-Albumin und -Gammaglobulin und Alkalische Phosphatase) sowie zum HBS-Ag-Nachweis im Serum wurden untersucht.

Es fanden sich folgende Ergebnisse:

1. Eine breite Streuung der Werte (30-49 C'H50 E/ml) bestand bei Gesunden.
2. Bei Krankheitsbildern mit fehlender bzw. geringer Aktivität (Rekonvaleszenten nach AVH, CPH, CAH in Remission) verteilten sich die Werte in ähnlicher Weise im Referenzbereich wie im Kontrollkollektiv.
3. Außerhalb des Referenzbereiches lagen bis zu 50% der Werte bei Krankheitsbildern mit deutlicher Aktivität:
 - a) bei 22 Einzel- und 5 Verlaufsbeobachtungen von Fällen mit HBS-Ag positiver und negativer AVH zeigten sich in einem frühen Stadium der Erkrankung häufig niedrige bis erniedrigte (4 von 7), danach hochnormale bis erhöhte (6 von 12), in der Rekonvaleszenz auf mittlerem Niveau liegende Werte, unabhängig vom HBS-Ag-Nachweis im Serum,
 - b) niedrig normale bzw. erniedrigte Vollkomplementaktivität (in statistisch signifikanter Korrelation zum Serumalbumin) kamen am häufigsten bei posthepatitischen (18 von 55) und alkoholtoxischen Leberzirrhosen (9 von 21) vor, bevorzugt bei Fällen mit eingeschränkter Proteinsynthese und klinischen Zeichen der Dekompensation (23 von 33),

- c) in geringerem Ausmaß fand sich dieser Befund ohne wesentlichen Unterschied sowohl bei HBS-Ag positiven (16 von 68) als auch negativen Fällen (13 von 70) von CAH, bevorzugt bei Fällen mit deutlicher entzündlicher Aktivität (Stadium 2B),
 - d) hochnormale bzw. erhöhte Werte fanden sich besonders ausgeprägt bei Krankheitsbildern mit Cholestase (Cholangitis einschließlich Sekundärer Biliärer Zirrhose, Primärer Biliärer Zirrhose und einzelnen Fällen von HBS-Ag negativer CAH), ganz vereinzelt aber auch in allen anderen Gruppen.
4. Verlaufsbeobachtungen an 41 Patienten zeigten zum Teil stark ausgeprägte Schwankungen des C'H50-Wertes bei deutlich aktiven Krankheitsbildern (n=28), dagegen nur geringe Schwankungen bei niedriger Krankheitsaktivität (n=13), am geringsten bei Gesunden (n=8).
5. Wesentliche, statistisch signifikante Beziehungen zwischen Vollkomplementaktivität und Zellschädigungszeichen (SGOT, SGPT), Zeichen der RES-Aktivierung (Gamma-Globulin) und Lebersyntheseparametern (Albumin i.S., Ausnahme Leberzirrhosen) wurden nicht gefunden.

Die vorliegenden Ergebnisse können als Hinweise dafür gewertet werden, daß bei den hier untersuchten Krankheitsbildern verschiedene Einflüsse auf die hämolytische Serumaktivität des Vollkomplements wirken:

Eine C'-Aktivierung mit Verbrauch, möglicherweise im Rahmen humoraler Immunität, könnte bei den hier v.a. untersuchten Fällen von AVH mit HBS-Ag-Nachweis i.S. vorliegen.

Bei fortgeschrittenen Leberzirrhosen mit vermindelter Syntheseleistung dürfte vornehmlich eine Mangelsynthese hepatisch gebildeter C'-Komponenten als Ursache der erniedrigten Werte anzusehen sein.

Eine gesteigerte Syntheseleistung der Leberzelle könnte Ursache der C'H50-Erhöhung bei mit Cholestase einhergehenden Krankheitsbildern sein. Nicht so eindeutig einzuordnen sind die Befunde bei Fällen mit CAH. Gerade auch bei leichteren Verlaufsformen auftretende erniedrigte Werte legen den Verdacht nahe, daß hier nicht allein Störungen der Lebersyntheseleistung bedeutsam sind, sondern daß im Rahmen des entzündlichen Geschehens auch andere Mechanismen auf das Serumkomplement wirken, auf deren Natur diese Ergebnisse keinen Hinweis gestatten.

Um die Frage zu klären, ob etwa humorale Mechanismen zur C'-Beteiligung bei diesen Krankheitsbildern führen, müssen weiterführende Untersuchungen über C'-Faktoren, deren Metabolismus und mögliche Fixationsorte im Gewebe durchgeführt werden.

G. LITERATURVERZEICHNIS

1. AIGNER, GABL, KNAPP: "Serumspiegel bei Patienten mit Lebererkrankungen"
Wien.Klin.Wochenschr.36: 637-640 (1971)
2. ALMEIDA J.D., A.P.WATERSON: "Immunkomplexe in Hepatitis"
Lancet November 8 (1969)
3. ALPER C.A., A.M.JOHNSON, A.G.BIRTCH, F.D.MOORE: "Human C3: evidence for the liver as the primary site of synthesis"
Science 163: 286 (1969)
4. ALPERT E., K.J.ISSELBACHER, P.H.SCHUR: "The pathogenesis of arthritis assoziated with viral hepatitis"
N.Engl.J.Med. 285, No 4: 185-189, July 22 (1971)
5. ARNOLD W., K.H. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, G.HESS, J.KNOLLE: "The diagnostic significance of intrahepatocellular hepatitis-B-surface-antigen(HBS-Ag), hepatitis-B-core-antigen(HBC-Ag) and IgG for the classification of inflammatory liver diseases"
Klin.Wochenschr. 53, 1069-1074 (1975)
6. ARNOLD W., K.H. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, U.HOPF, C.KORDBARLAG: "Untersuchungen zur Hepatitis-B-Antigen (HBS-Ag)-Fixation an peripheren Lymphozyten und isolierten Leberzellen bei Patienten mit entzündlichen Lebererkrankungen"
Klin.Wochenschr. 53: 231-35 (1975)
7. ADENOLFI R., B.GARDNER, C.B.S.WOOD: "Ontogenesis of two components of human complement: B1E and B1C-1A-Globulins"
Nature 219: 189 (1968)

8. BAZZICALUPO G., P.PIETRANERA, G.BELLIODI: "Comportamento della concentrazione serica del componente C'3 del complemento in corso di epatite virale"
Boll.Ist.sieroter. Milan. No 50: 95-98 (1971)
9. BERTRAMS J., E.KUWERT, H.SELMAIR, H.E.REIS, W.WIESE:
"Autoantikörper gegen Lymphozyten (CoCoCy) bei Patienten mit verschiedenen Formen der Hepatitis und Cirrhose"
Klin.Wochenschr. 54: 227-233 (1976)
10. BITTER-SUERMAN D.: "Aktivierung des Komplementsystems - Ein Monopol des Immunkomplexes?"
Klin. Wochenschr. 50, Heft 6: 277-286 (1972)
11. BRENNER L.J.: "Non-Reproducibility of Total Serum Hemolytic Complement Assays"
Z. Immunitätsforsch. 142,3: 205-220 (1971)
12. BRENNER L.J., E.E.ECKER: "Correction of the von Krogh Equation"
Z. Immunitätsforsch. 128: 504 ff. (1965)
13. BRENNER L.J., E.E.ECKER: "Some Problems encountered in the Assay of Complement"
Z. Immunitätsforsch. 129,1: 56 ff. (1965)
14. BRUNNER.G., VIDO I., G.SCHMID: "Die Diagnose der primären biliären Zirrhose. Klinische, biochemische, immunologische und morphologische Befunde"
Dtsch.Med.Wochenschr. 97/39: 1448-1457 (1972)
15. BRZOSKO.W.J., K.MADALINSKI, K.KRAWCZYNSKI, H.SKWARSKA, A.NOWOSLAWSKI: "Australia antigen Immun-complexes in patients with different forms of hepatitis"
J.Infect.Dis.123,3: 251 ff. (1971)

16. COLTEN H.R.: "Ontogeny of the human complement system:
in vitro biosynthesis of individual complement
components by fetal tissues"
J.Clin.Invest.51: 725 (1972)
17. COLTEN H.R., J.M.GORDON, T.BORSOS et al.: "Biosynthesis
of the first component of human complement in
vitro"
J.Exp.Med. 128: 595-604 (1968)
18. DE GROOTE J. et al.: "A classification of chronic
hepatitis"
Lancet 2: 626-627 (1968)
19. DI STASIO G., F.MATANO, V.BRIANTE, G.PIERANTONI,
V.PACELLI: "Il potere complementare del siero
nell' epatite virale cronica attiva"
Riv.Ist.sierother. Ital. 43: 192-207 (1968)
20. DUDLEY, F.J., R.A.FOX, S.SHERLOCK: "Relationship of
hepatitis-associated antigen(H.A.A.) to acute
and chronic liver in/jury"
Lancet July 3: 1-3 (1971)
21. FARINI R., P.F.GAMBARI, U.FAGIOLO, A.CASTELLANI, A.RIZZO,
G.ERLE, R.NACCABATO: "Il complemento sierico in
alcune epatopatie acute e cronice"
G. Clin. Med. 51: 411-421 (1970)
22. FINLAYSON N., K.KROHN, M.H.FAUCONNET, K.E.ANDERSON:
"Significance of serum complement levels in
chronic liver disease"
Gastroenterology 63,4: 653-659 (1972)
23. FOGEL B.J., C.E.SHIELDS, W.A.HOOK: "Effect of Storage
on Sheep Erythrocytes used in Complement Studies"
Proc.Soc.Exp.Biol.Med.30: 733 (1966)

24. FOX R.A., F.J.DUDLEY, S.SHERLOCK: "The serum concentration of the third component of complement: 1C/1A in liver disease"
Gut 12: 574-578 (1971)
25. GABRIEL R., A.A.GLYNN, A.M.JOEKES: "Raised Complement in Nephritis: Prognostic significance"
Lancet July 8: 55 ff. (1972)
26. CHIDINI O., A.DEL CAMPO, P.SCHEDA, P.F.BARATTA:
"Sul comportamento di alcuni fattori de difesa naturale nel corso dell'epatite acuta"
Minerva med. 61: 4485-4497 (1970)
27. GRIECO M.H., CAPRA J.D., PADERON H.: "Reduced serum B1C/1A - Globulin levels in extrarenal disease"
Am.J.Med. 51,3: 340-345 (1971)
28. GROB P.J., H.J.JEMELKA, J.W.MÜLLER: "B1A and SH-antigen in chronic hepatitis"
Gastroenterology 61,1: 91-95 (1971)
29. GUARDIA J., J.M.MARTINEZ-VASQUEZ, J.MARSAL: "Les complexes immuns au cours des hepatites virales.L'hepatite fulminante"
Nouv, Presse,Med. 1/26: 1763-1768 (1972)
30. HADDING U.: "Das Komplementsystem: Biochemie und Funktion"
Documenta Geigy, Folia rheumatologica (Basel) (1975)
31. HESKETH T.R., R.DOORMASHKIN, S.PAYNE, J.HUMPHREY, P.LACHMANN: "Lesions due to Complement in Lipid Membranes"
Nature 233: 620-623 (1971)

32. HOOK W.A., L.H.MUSCHEL: "Anticomplementary Effects and Complement Activity of Human Sera"
Proc.Soc.Exp.Biol.Med.117: 292-297 (1964)
33. HOPF U., K.H. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, W.ARNOLD:
"Detection of a Liver-Membrane Autoantibody
in HBS-Negative Chronic Active Hepatitis"
N.Engl.J.Med.294: 578-582 (1976)
34. JOHNSON A.M., ALPER C.A., F.S.ROSEN et al.: "C1-inhibitor:
evidence for decreased hepatic synthesis in
hereditary angioneurotic edema"
Science 173: 553 ff. (1971)
35. KABAT E.A., M.M.MAYER: "Experimental Immunochemistry"
Charles C.Thomas Publisher, Springfield, Illinois,
USA. Sec.Edition first Printing, May 1961
36. KABOTH U., R.ARNOLD: "ß1A-Globulin bei Leberkranken"
Verh. Deutsch. Ges.Inn. Med. 75: 339-342 (1969)
37. KAMEYAMA: "Studies on the complement in liver disease"
Okayama Medical Assistant, Heft 71 (1959)
38. KATER L., E.BORST-EILERS, L.H.M.VAN GORP: "Immun-
pathological studies on liver biopsies"
Folia Med. Neerl. 15/4-8: 214-221 (1972)
39. KAWAMURA S.: "Studies on the serum complement levels
in patients with bronchial asthma"
Journal of the Osaka City Medical Center 20/7-9:
185-203 (1971)
40. KOLB W., J.HAXBY, C.ARROYAVE, H.J.MÜLLER-EBERHARD:
"Molekular Analysis of the Membran Attack
Mechanism of Complement"
J.Exp.Med.135: 549 ff. (1972)

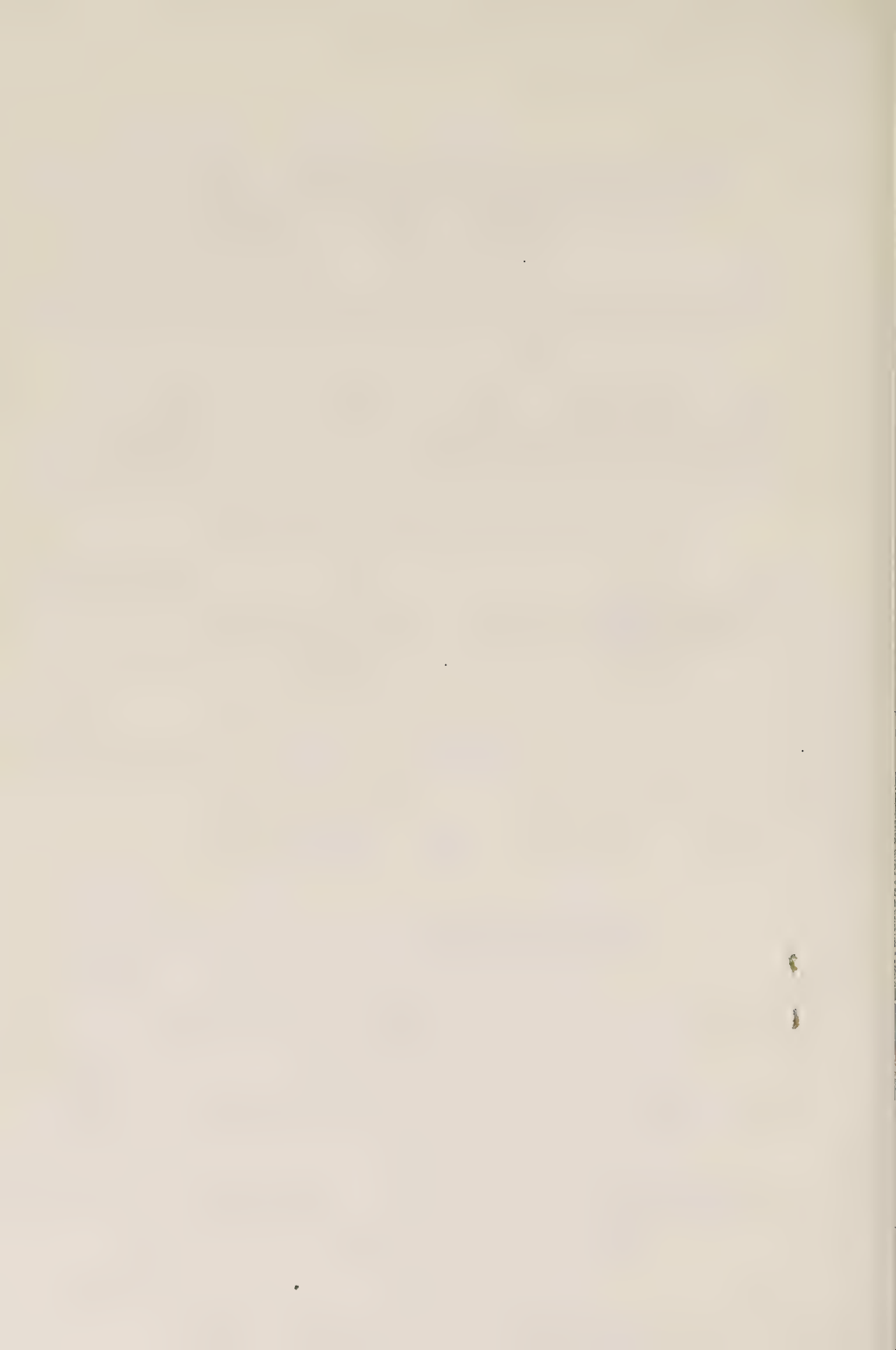
41. KOSMIDIS J.C., L.LEADER-WILLIAMS: "Complement levels
in acute infectious hepatitis and serum hepatitis"
Clin.Exp.Immunol.11: 31-35 (1972)
42. KOURILSKY O., C.LEROY, A.P.PELTIER: "Complement and Liver
Cell Function in 53 Patients with Liver Disease"
Am.J.Med. 55: 783 ff. (1973)
43. LITTLETON C.D.KESSLER, P.M.BURKHOLDER: "Cellular basis
for synthesis of the fourth component of guinea-
pig complement as determined by a hemolytic
plaque technique"
Immunology 18: 693 (1970)
44. MAC SWEEN R.N.M., C.H.W.HORNE, A.J.MOFFAT, H.M.HUGHES:
"Serum protein levels in primary biliary cirrhosis"
J.Clin.Pathol. 25/9: 789-792 (1972)
45. MELENDEZ M., R.SOERENSEN, M.VELASCO: "Estudio de niveles
de complemento y de inmunoglobulinas en hepato-
patias cronicas no alcoholicas"
Rev.Med.Chil. 97, No 4: 247-250 (1969)
46. MELENDEZ M., R.SOERENSEN, J.ZACARIAS, P.BRINCK:
"Immunoglobulinas en la evolucion de la hepatitis
viral en ninos"
Rev.Med.Chil. 99: 630-640 (1971)
47. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE K.H.: "Immunpathogenese chronisch
entzündlicher Lebererkrankungen"
Ergeb.Inn.Med.Kinderheilkd. 32: 31-81 (1972)
48. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE K.H., W.ARNOLD: "Leber" in
K.O.VORLAENDER: "Praxis der Immunologie"
Thieme Verlag Stuttgart 269-295 (1976)

49. MÜLLER-EBERHARD H.J.: "The serum complement system"
in "Textbook of Immunopathology"
Grune & Stratton 34-47 (1969)
50. MÜLLER-ECKHARD CH., G.KRETSCHMAR, H.A.KÜHN: "Untersuchungen
zur Bedeutung des B1C-1A-Gehaltes im Serum von
Patienten mit sog. lupoider Hepatitis"
Klin.Wochenschr. 8: 491-493 (1970)
51. NILIUS R., B.ZIPPRICH, L.OTTO, R.EISMANN, H.BUSSE,
M.MOERL: "B1A-Globulinbestimmungen im Serum bei
Leber- und Gallenwegserkrankungen"
Zschr.Ges.Inn.Med. 27/19: 820-826 (1972)
52. NOWOSLAWSKY A., K.KRAWCZYNSKI, W.BRZOSKO, K.MADALINSKI:
"Tissue localisation of australia antigen immune
complexes in acute and chronic hepatitis and
liver cirrhosis"
Amer.J.Path. 68/1: 31-56 (1972)
53. NOWOSLAWSKY A., K.KRAWCZYNSKI, W.BRZOSKO, K.MADALINSKI:
"Cellular localisation of australia antigen in
the liver of patients with lymphoproliferative
disorders"
Lancet, March 7 (1970)
54. OPFERKUCH W., U.SCHMID: "Komplementsystem" in K.O.
VORLAENDER: "Praxis der Immunology"
G.Thieme Verlag, Stuttgart 15ff. (1976)
55. PAGALTSOS A.P., M.G.M.SMITH, A.L.W.F.EDDLESTON, R.WILLIAMS:
"Total hemolytic complement after liver trans-
plantation and in liver disease"
Transplantation 14: 41-46 (1972)

56. PAGALTSOS A.P., M.G.M.SMITH, A.L.W.F.EDDLESTON, R.WILLIAMS:
"Serum total hemolytic complement in liver disease"
in M.SMITH, R.WILLIAMS: "Immunology of the liver"
W.Heinemann Books Ltd. London 93 ff. (1971)
57. PAPANAYIOTOU P., K.PAPANAYIOTOU, J.PAPAVASSILIOU,
D.MASTORAKI: "Variations Physiologiques du
Complément sérique. Influence de l'age et du
sexe sur le taux C'H50"
Ann.Inst.Pasteur, 117: 796-800 (1969)
58. PETZ L.D.: "Variable mechanisms for low serum-complement
in liver disease"
Lancet, Nov.6: 1033-1034 (1971)
59. PERRIN L.H., P.H.LAMBERT, U.NYDEGGER, P.A.MIESCHER:
"New aspects of complement in human pathology"
Schweiz.Med.Wochenschr. 102/44: 1604-1605 (1972)
60. POTTER B.J., A.M.TRUEMAN, E.A.JONES: "Serum complement
in chronic liver disease"
Gut 14: 451-456 (1973)
61. RINGELMANN R., OPFERKUCH W., RÖLLINGHOFF M., LOOS M.:
"Komplementmessungen mit Hilfe des Mikroliter-
systems"
Z.Med.Mikrobiol.Immunol. 154: 329-343 (1969)
62. ROOS C.M., F.M.FELTKAMP-VROOM, A.W.HELDER:
"The localisation of hepatitis-B antigen and
Immunglobulin G in liver tissue; an immuno-
fluorescence, light and electron microscopic study"
J.Pathol. 118/1:1 ff (1975)
63. ROTHER K., H.P.SEELIG: "Niere" in K.O.VORLAENDER:
"Praxis der Immunologie"
G.Thieme Verlag Stuttgart 34ff. (1976)

64. SHULMAN N.R., F.BARKER: "Virus like antigen antibody and antigen antibody complexes in hepatitis measured by complement fixation"
Science 165: 304-306 (1969)
65. SCHUR P., K.AUSTEN: "Complement in human disease";
Am.Rev.Med. 19: 1 ff. (1968)
66. TILZ G.P.: "Folgereaktionen" in K.O.VORLAENDER:
"Praxis der Immunologie"
G.Thieme Verlag Stuttgart 34 ff. (1976)
67. THOMPSON R.A., R.CARTER et al.: "Serum immunglobulins, complement component levels and autoantibodies in liver disease"
Clin.Exp.Immunol. 14: 335-346 (1970)
68. TORISU M., T.YOKOYAMA, P.F.KOHLER:
"Serum complement after orthoptic transplantation of the human liver"
Clin.Exp.Immunol. 12/1: 21-30 (1972)
69. TOWNES A.S.: "Topics in Clinical Medicine"
Johns Hopkins Med.J.120: 337-343 (1967)
70. UNANUE E.R.: "Secretory function of mononuclear phagocytes"
Am.J.Pathol.83,2: 396 (1976)
71. WARD P.A.: "Biological activities of the complement system"
Ann.Allergy 30: 307-315 (1972)
72. WELLEK B., OFFERKUCH W.: "Die klinische Bedeutung des Komplements"
Dtsch.Med.Wochenschr. 2356 ff. (1973)
73. WELLENSIEK H.-J.: "Das Komplementsystem"
Verh.Dtsch.Ges.Pathol.54: 37ff. (1970)

Herrn Professor Dr. Berger, Statistisches Institut
der Universität Mainz, danke ich für die statistische
Beratung.



Lebenslauf

Am 17.6.1945 wurde ich als ältestes von zwei Kindern des damaligen Offiziers und späteren Diplom-Ingenieurs Günther Voigt in Hattenbach/Bad Hersfeld geboren.

Von 1952 bis 1957 Besuch der Grundschule in Caracas/Venezuela.

Von 1957 bis 1966 Humanistisches Gymnasium an der Internatschule Schloß Salem/Baden und am Görres-Gymnasium/Koblenz mit Abitur am 1.4.1966.

Im Sommersemester 1966 Beginn des Medizinstudiums an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

Ostern 1967 wissenschaftliche Vorprüfung bestanden.

Ostern 1969 ärztliche Vorprüfung bestanden.

Am 8.12.1972 ärztliche Prüfung bestanden.

Vom 1.3.1973 bis 15.7.1974 Medizinalassistentenzeit an der II. Medizinischen und der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz sowie an der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Tegernsee mit Approbationsurkunde vom 17.9.1974.

Vom 1.8.1974 bis 31.1.1975 Assistent an der chirurgischen Abteilung des DRK-Alice Krankenhauses Mainz.

Ab 15.10.1975 Assistent am Pathologischen Institut der Universität Mainz.

